

Aus dem Institut für Klinische Strahlenkunde
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Direktor Professor Dr. Diethelm

**Der Fibrinogen-up-take-Test bei Patienten
mit arterieller Verschlußkrankheit nach
Angiographie unter besonderer Berücksichtigung der DOTTER-Behandlung**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
WALTER BLANA
aus Bensberg

Mainz

1976

Aus dem Institut für Klinische Strahlenkunde
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Direktor Professor Dr. Diethelm

**Der Fibrinogen-up-take-Test bei Patienten
mit arterieller Verschußkrankheit nach
Angiographie unter besonderer Berück-
sichtigung der DOTTER-Behandlung**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
WALTER BLANA
aus Bensberg

Mainz
1976

Fachbereichsdekan: Professor Dr. R. Wolf

1. Gutachter: Professor Dr. E. Zeitler

2. Gutachter: Professor Dr. L. Diethelm



Druck: aku-Fotodruck, Agentur 5 Köln 41,
Gleuelerstr. 217, Tel. 43 72 57

M e i n e n E l t e r n g e w i d m e t



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Der Fibrinogen-up-take-Test bei Patienten mit
arterieller Verschußkrankheit nach Angiographie
unter besonderer Berücksichtigung der DOTTER-Behandlung

	Seite
I. Einleitung	
Das Verfahren der Thrombosedagnostik mit radioaktiv markiertem Fibrinogen (FUT)	1
II. Anwendung des ¹²⁵ J-Fibrinogen-up-take-Tests	3
1. Aufgabenstellung	3
2. Methodik	3
a. Auswahl der Patienten	3
b. Vorbehandlung der Patienten	4
c. Die Röntgen- und Rekanalisationsverfahren	5
d. Untersuchungsverfahren: Der Fibrinogen-up-take-Test (FUT)	6
e. Fehlermöglichkeiten	13
3. Ergebnisse	15
a. Ergebnisse bei Patienten mit vorheriger abdominaler Aortoarteriographie	15
b. Ergebnisse bei Patienten mit vorheriger antegrader Femoralisangiographie	25
c. Ergebnisse bei Patienten mit perkutaner transluminaler Gefäßrekanalisation	33
4. Treffsicherheit des FUT bei der Diagnostik arterieller Thrombosen	59
III. Der FUT im Zusammenhang mit der DOTTER-Technik als Methode zur Prüfung antithrombotischer Substanzen	63
IV. Diskussion	77
1. Anwendbarkeit des Verfahrens	77
2. Ergebnisse	78
V. Zusammenfassung	83
VI. Literaturverzeichnis	84

I. Einleitung

Das Verfahren der Thrombosedagnostik mit radioaktiv markiertem Fibrinogen (FUT)

Das Prinzip der Thrombosedagnostik mit radioaktiv markiertem Fibrinogen beruht auf der Tatsache, daß Fibrinogen - wie MC FARLANE et al. (21,22) und AMRIS (1) zeigen konnten - nach vorausgegangener Markierung mit ^{131}J sein gerinnungschemisches Verhalten nicht wesentlich ändert und wie autologes unmarkiertes Fibrinogen in einen sich bildenden Thrombus als Fibrin eingelagert wird. Ein ähnliches Verhalten zeigt auch nach den Untersuchungen von TAKEDA et al. (32) ^{125}J -markiertes Fibrinogen. Bei beiden Arten der Markierung kommt es in Abhängigkeit von der Einbauquote in den Thrombus zu einem mehr oder weniger starken lokalen Aktivitätsanstieg. Dieser kann dann unter bestimmten Voraussetzungen als Zeichen einer beginnenden oder manifesten Thrombose gewertet werden.

Erste Untersuchungen dieser Art erfolgten im Jahre 1960. HOBBS et al. (18,19) konnten erstmals im Tierexperiment nachweisen, daß artifiziell erzeugte Thrombosen ^{131}J -markiertes Fibrinogen einlagern. Dieser Einbau kann als lokaler Aktivitätsanstieg gemessen oder szintigraphisch dokumentiert werden. Vier Jahre später lagen nach weiteren tierexperimentellen Studien die ersten Ergebnisse von PALKO et al. (29) über die Anwendung des Verfahrens bei thrombosegefährdeten Patienten vor. Damit war die Anwendbarkeit des Verfahrens im Bereich der Humanmedizin erwiesen.

Parallel zu diesen Untersuchungen haben ATKINS und HAWKINS (3) im Jahre 1965 erstmals ^{125}J -markiertes Fibrinogen verwendet. Diese Methode hat zwei Vorteile:

1. geringere Strahlenbelastung für den Patienten
2. längere Halbwertszeit und damit gute Vorratshaltung

Die Ergebnisse zeigen, daß auch derartig markiertes Fibrinogen zur frühzeitigen Thrombosedagnostik eingesetzt werden kann. Phlebographische Kontrollstudien von NEGUS et al. (27) sowie von FLANC et al. (15) ergeben für dieses Verfahren eine Treffsicherheit von über 90%.

Das Verfahren erlangte daraufhin im englischsprachigen Raum zunehmendes Interesse. Unter der von BROWSE et al. (8) stammenden Bezeichnung "Fibrinogen-up-take-Test"(FUT) wurde es allgemein bekannt und von KAKKAR et al. (23) sowie von HOBBS et al. (18) bei einem größeren Patientengut routinemäßig eingesetzt.

Im deutschsprachigen Raum wendeten BECHER und MÜLLER-WIEFEL (5,6) den FUT erstmals 1970 in modifizierter Form an. Die Modifikation bestand in der Durchführung von Profilmessungen an Stelle von Punktmessungen, wobei allerdings die Verwendung von ^{131}J -markiertem Fibrinogen erforderlich war. Außerdem wurden neben Messungen an den unteren Extremitäten auch solche an den oberen Extremitäten vorgenommen (4). SCHOTTKY (31) benutzte 1972 erstmals ^{125}J -markiertes Fibrinogen. Im Jahre 1973 veröffentlichten MOSTBECK et al. (25) Ergebnisse über die Anwendung des Verfahrens nach Varizenverödung, anhand derer sie zeigen konnten, daß - entgegen der bisherigen Ansicht - auch ältere Thromben unter bestimmten Bedingungen markiertes Fibrinogen einlagern. Ferner konnte dieselbe Arbeitsgruppe nachweisen, daß ^{131}J -markiertes Fibrinogen gegenüber dem ^{125}J -markierten Fibrinogen auf Grund der tieferen Gewebshalbwertschicht vor allem im Bereich der Oberschenkel genauere Ergebnisse liefert, allerdings bei kürzerer Halbwertszeit und größerer Strahlenbelastung des Patienten.

Bezüglich der ausgewählten Patienten handelte es sich bei den bisher durchgeführten Untersuchungen fast ausschließlich um thrombosegefährdete oder -verdächtige Patienten aus den Bereichen Chirurgie, Innere Medizin, Gynäkologie, Orthopädie und Urologie. Bei allen Untersuchungen ging es unabhängig von der Grunderkrankung darum, eine beginnende oder bereits vorhandene Venen - thrombose mit Hilfe des FUT nachzuweisen. Dabei ergab sich, daß vor allem postoperativ wesentlich häufiger Thrombosen auftreten als mit klinischen Untersuchungsmethoden bisher nachgewiesen werden konnte, wie aus den Veröffentlichungen von FLANC et al. (15), NEGUS et al. (27) und BOCKSLAFF et al. (7) hervorgeht. Dieses Ergebnis ließ die Methode in vielen Kliniken Englands bereits zum Routineverfahren werden, während sie in Deutschland bisher nur in einigen Kliniken angewendet wurde. Dies dürfte nicht zuletzt seinen Grund in dem nach wie vor bestehenden Risiko einer Hepatitisübertragung durch heterologes Fibrinogen haben.

II. Anwendung des ^{125}J -Fibrinogen-up-take-Tests

1. Aufgabenstellung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es:

- 1) den Metabolismus von Fibrinogen nach der Angiographie der Beine zu studieren;
- 2) die Erfafbarkeit des Einbaus von ^{125}J -Fibrinogen in frische Thromben nach der perkutanen Rekanalisation von arteriellen Verschlüssen zu prüfen;
- 3) die Bedeutung des Einbaus von ^{125}J -Fibrinogen in arterielle Thromben als Fehlerquote beim Nachweis der akuten Phlebothrombose zu prüfen;
- 4) zu prüfen, ob die Quote der Rethrombosen nach Rekanalisation in Abhängigkeit von vorher verabfolgten Pharmaka verringert werden kann.

2. Methodik

a. Auswahl der Patienten

Bei allen untersuchten Patienten bestand als gemeinsames Grundleiden eine behandlungsbedürftige arterielle Verschlußkrankheit. Die Auswahl wurde ohne Rücksicht auf Geschlecht und Alter vorgenommen. Nach Abschluß der Untersuchungen ergibt sich folgende Geschlechts- und Altersverteilung:

	männliche Patienten	weibliche Patienten
Anzahl	26	1
durschnittl. Alter	53,3 J.	52,4 J.

Das Überwiegen der männlichen Patienten ist auf die vorhandene männliche Geschlechtsdisposition bezüglich der Grunderkrankung und das selektionierte Krankengut in einer Spezialklinik der LVA (Arbeiter-Renten-Versicherung) zurückzuführen. Eine Selektion wurde allerdings insofern vorgenommen, als nur solche Patienten ausgewählt wurden, bei denen aus diagnostischen und therapeutischen Erwägungen eine röntgenologische Abklärung des Leidens erforderlich war.

Bei allen untersuchten Patienten erfolgte vor der Anwendung des FUT eine Angiographie. Art und Technik der Angiographie waren unterschiedlich. Bei einem Teil wurde eine abdominale Aortoarteriographie, bei einem anderen Teil eine antegrade Femoralisangiographie durchgeführt (Erläuterung der Verfahren siehe unten). Bei einer weiteren Patientengruppe erfolgte außer der Angiographie auch eine perkutane Gefäßbrekanalisation. Die antegrade Katheter-Technik war bei Patienten mit Obliterationen im Bereich der A. femoralis und A. poplitea ausgeführt worden.

Daraus ergeben sich von der röntgenologischen Vorbehandlung aus gesehen drei verschiedene Kollektive:

- 1) Patienten mit abdominaler Aortoarteriographie
- 2) Patienten mit antegrader Femoralisangiographie
- 3) Patienten mit antegrader Beinarteriographie und Gefäßbrekanalisation der A. femoralis bzw. der A. poplitea

Im Verlauf der Untersuchungen ergaben sich weitere Gruppierungen durch unterschiedliche medikamentöse Zusatzbehandlungen.

b. Vorbehandlung der Patienten

Jeder für die Untersuchung vorgesehene Patient wurde zunächst so weit aufgeklärt, daß ihm Prinzip, Sinn und Grund der Untersuchung verständlich erläutert wurden. Insbesondere wurde in diesem Zusammenhang auf das zwar bestehende, aber nach dem Ergebnis der bisherigen Untersuchungen recht geringe Risiko einer Hepatitisinfektion durch Fibrinogeninjektion (9) hingewiesen. Nach der Einverständniserklärung wurde am Tage vor der geplanten Untersuchung die Schilddrüse durch oral appliziertes Kaliumjodid (ca. 150mg) blockiert. Diese Prophylaxe wurde bis zum 7. Tage nach der Untersuchung durchgeführt.

Ein Teil der Patienten, insbesondere die, bei denen eine Gefäßbrekanalisation vorgesehen war, wurden außerdem medikamentös vorbehandelt (siehe unten).

c. Die Röntgen- und Rekanalisationsverfahren

Vor Anwendung des FUT wurde, wie bereits erwähnt, bei den untersuchten Patienten eine Angiographie bzw. eine Angiographie mit Gefäßrekanalisation durchgeführt. Dabei wurden im einzelnen folgende Techniken angewendet:

1) abdominale Aortoarteriographie

Die Methode entsprach den heute gebräuchlichen Verfahren (35): Punktion der A. femoralis in der Leistenbeuge; Einführung des Katheters nach der Seldinger-Technik; Verschieben des Katheters bis in die Höhe der Aorta abdominalis; anschließend Kontrastmittelinjektion (Angiografin^R) mittels elektromotorischer Hochdruckspritze und Anfertigen von Serienangiogrammen mit Hilfe eines AOT-Filmwechslers und Tischplattenverschiebung.

2) antegrade Femoralisangiographie

Bei diesem weniger übliche Verfahren wird die A. femoralis antegrad, d.h. in Richtung der Körperperipherie, punktiert und anschließend der ebenfalls nach Seldinger-Technik eingeführte Katheter peripheriewärts in die A. femoralis superficialis vorgeschoben (35). Injektions- und Aufnahmetechnik wie unter 1.

3) perkutane transluminale Gefäßrekanalisation

Dieses Verfahren wurde erstmals von DOTTER und JUDKINS (10,11, 12,13) im Jahre 1964 angewendet und wurde aus diesem Grunde auch unter der Bezeichnung "Dotter-Technik" bekannt. Es besteht im Prinzip darin, daß nach vorausgegangener Arterienpunktion (Seldinger-Technik) zunächst eine flexible Metallschleife durch das stenotisch eingengegte oder thrombotisch verschlossene Gefäßlumen vorgeschoben wird. Anschließend werden über den Spiralschleife Katheter mit zunehmendem Durchmesser in das Gefäßlumen eingebracht und über die Schleife durch die Obliteration hindurchgepreßt (36). Dabei wird das thrombotische Material an die innere Gefäßwand gedrückt.

Die erste der untersuchten Patientengruppen mit abdominaler Aortoarteriographie war als Grund- bzw. Ausgangskollektiv gedacht, besonders zur Beantwortung der Frage nach grundsätzlichen Fehlermöglichkeiten bei der Anwendung des FUT an angiographierten Patienten ohne zusätzliche Behandlung.

Die zweite Gruppe unterschied sich von der vorgenannten dadurch, daß eine antegrade Angiographie vorgenommen worden war, also eine Technik ähnlich wie bei denjenigen Patienten, bei denen zusätzlich eine Gefäßrekanalisation nach DOTTER durchgeführt wurde. Auf diese Weise bestand eventuell eine Vergleichsmöglichkeit zwischen dieser und der folgenden Patientengruppe.

Hinsichtlich neuer Erkenntnisse ist das dritte Patientenkollektiv - also die Patienten mit perkutaner transluminaler Gefäßrekanalisation - von besonderem Interesse. Nach ZEITLER et al. (39) kommt es bei diesen Patienten je nach Verschlusslokalisation und medikamentöser Zusatzbehandlung zu einem arteriellen Reverschluß bei 3-15 % der Behandelten. Der größte Teil dieser Reverschlüsse ist mit den bisher üblichen klinischen Kontrollmethoden innerhalb der ersten Tage nach der Rekanalisationsbehandlung nachweisbar, so daß es sinnvoll erscheint, gerade bei diesen Patienten den FUT zum Nachweis thrombotischer Ablagerungen einzusetzen.

d. Untersuchungsverfahren:

Der Fibrinogen-up-take-Test (FUT)

1) Radiofibrinogen

Aus meßtechnischen Gründen wurde bei den durchgeführten Untersuchungen heterologes lyophilisiertes mit ^{125}J markiertes Humanfibrinogen der Firma AMERSHAM BUCHLER benutzt.

Das ^{125}J besitzt folgende physikalische Eigenschaften: Halbwertszeit 60 Tage; Emission von Gammastrahlen von 35 KeV und Röntgenstrahlen von 27 KeV (9).

Das jodierte Fibrinogen wird in gebrauchsfertigen Einzeldosen von 1,2 mg in gefriergetrockneter Form geliefert und muß kurz vor der Applikation in 1,2 ml Aqua dest. aufgelöst werden. Die spezifische Aktivität einer Einzeldosis beträgt am Dosierungstermin 100 uCi. HOBBS et al. (20) in England, sowie SCHOTTKY (31) in Deutschland haben das gleiche handelsübliche Fibrinogen erfolgreich eingesetzt. Das Radiofibrinogen wird unmittelbar nach der Röntgen- bzw. Rekanalisationsbehandlung intravenös injiziert.

2) Geräteausrüstung

Die Messungen wurden mit dem tragbaren Isotopenlokalisations-Monitor der Firma D.A. PITMAN vorgenommen. KAKKAR et al. (23,24) konnten in einer vergleichenden Studie die Gleichwertigkeit dieses Gerätes mit größeren Szintillationszählern beim FUT nachweisen. Auch HOBBS et al. (20), sowie SCHOTTKY et al. (31) haben das gleiche Gerät erfolgreich beim FUT eingesetzt. Es handelt sich dabei um ein batteriebetriebenes Gerät, das wegen seiner kleinen Abmessungen und seines geringen Gewichts für die Untersuchungen am Krankenbett, sowie auf chirurgischen und Intensivstationen besonders geeignet ist (Abb.1). Eine weitere Besonderheit des Gerätes, die sich gerade beim FUT zeit- und arbeitssparend auswirkt, besteht in der direkten prozentualen Aktivitätsanzeige; d.h. die gemessene Aktivität wird prozentual, bezogen auf einen Fixpunkt, angezeigt. Zu Beginn jeder Messung wird das Gerät auf den Fixpunkt - das Herz - als Bezugswert neu geeicht. Dadurch wird der tägliche Aktivitätsverlust ausgeglichen, und die Meßwerte verschiedener Tage werden so direkt miteinander vergleichbar.

3) Lagerung des Patienten

Die Messungen wurden in Anlehnung an die Methoden von NEGUS et al. (27) und FLANC et al. (15) in Rückenlage des Patienten vorgenommen. Die dabei empfohlene Hochlagerung der Beine wurde dadurch erreicht, daß diese auf die untere abgepolsterte Bettlehne - etwa 30 cm hoch - aufgelegt wurden. Anschließend wurden die Meßpunkte mit Hilfe eines wasserunlöslichen Fettstiftes so markiert, daß sie für alle späteren Messungen erkennbar blieben (Abb.2).

4) Meßpunkte

Die Zahl der Meßpunkte betrug jeweils 27 pro Patient und Messung. Die Meßpunkte wurden in Anlehnung an NEGUS et al. (27), FLANC et al. (15) und modifiziert nach BOCKSLAFF et al. (7) festgelegt. Sie verteilten sich folgendermaßen (Abb.3):

	1 Fixpunkt (praecardial)
	2 Beckenmeßpunkte
pro Bein je	5 Oberschenkelmeßpunkte
	1 Kniemeßpunkt
	3 Meßpunkte Unterschenkel Innenseite
	3 Meßpunkte Unterschenkel Außenseite

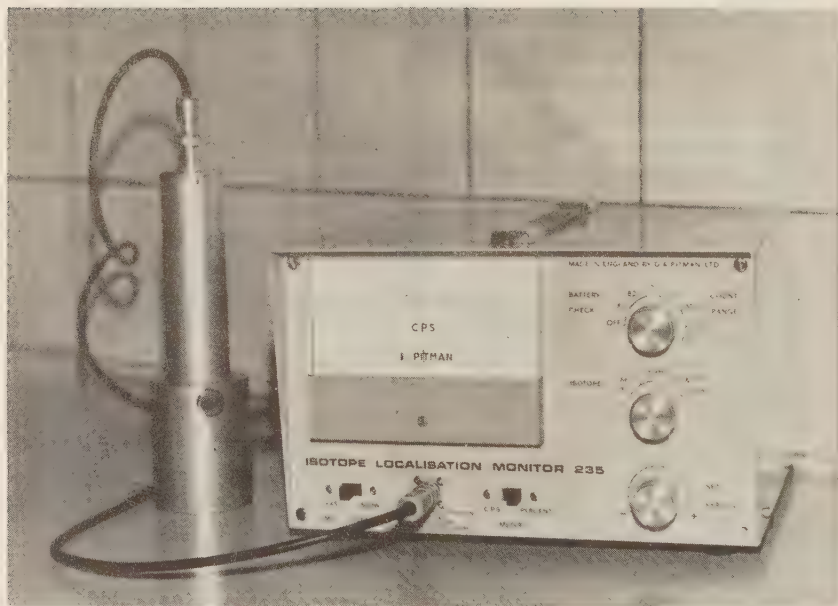


Abb.1: Isotopenlokalisations-Monitor
(Firma D.A. PITMAN)



Abb.2: Lagerung des Patienten bei der Durchführung des FUT

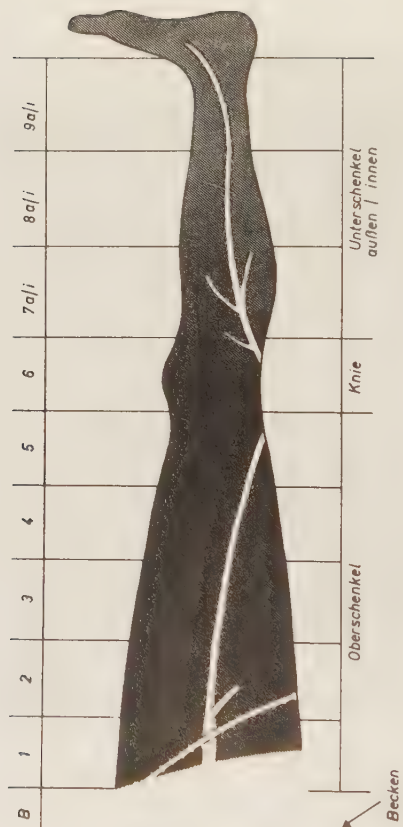


Abb. 3: Lage der Meßpunkte

Die Meßpunkte wurden im einzelnen wie folgt festgelegt:

Fixpunkt: 4. ICR links parasternal - also über dem Herzen. Hier wurde die Aktivität zuerst absolut in counts/sec. (cps) bestimmt. Nach Umschaltung des Gerätes erfolgte dann die Eichung: gemessener Wert = 100%. Alle weiteren Meßwerte konnten dann direkt als prozentuale Aktivität in Bezug auf die Aktivität über dem Herzen abgelesen werden.

Becken-
meßpunkte B: Die Verbindungslinie beider Spinae iliacae antt. supp. wurde halbiert. Die Messungen erfolgten über der Mitte jeder Hälfte.

Oberschenkel-
meßpunkte 1-5: Sie verteilten sich in gleichmäßigen Abständen über die Beuge- bzw. Innenseite des Oberschenkels entlang dem vermuteten Verlauf der A. femoralis superf., beginnend unmittelbar unter dem Lig. inguinale im jeweiligen Abstand von 8 bzw. 9 cm je nach Länge des Oberschenkels.

Knie-
meßpunkt 6: Die Messung erfolgte in der Kniekehle bei gestrecktem Unterschenkel.

Unterschenkel-
meßpunkte
7a-9a u. 7i-9i: Da die Messungen am Unterschenkel nicht von primärem Interesse waren, wurde hier der Meßpunktabstand etwas größer gewählt, nämlich 10, 11 oder 12 cm je nach Länge des Unterschenkels, ausgehend vom Kniegelenkspalt. Die Messungen wurden auf der Innen- und Außenseite getrennt durchgeführt (7a-9a = Außenseite, 7i-9i = Innenseite).

Die gewonnenen Meßergebnisse wurden in das nachstehend abgebildete Arbeitsformular eingetragen (Abb.4).

Die einzelnen Messungen verteilten sich zeitlich wie folgt: Innerhalb der ersten 12 Stunden p.i. 2 Messungen und zwar die erste 2-5 Stunden p.i., die zweite 8-12 Stunden p.i.

Weitere Messungen folgten im Abstand von jeweils 20-30 Stunden über die Dauer von insgesamt 3-6 Tagen je nach Aufenthaltsdauer und Kooperationswilligkeit des Patienten.

e. Fehlermöglichkeiten

1) Anzeige- bzw. Ablesegenauigkeit

Das benutzte Gerät ist mit einer Analoganzeige ausgestattet, d.h. die laufend angezeigten Meßergebnisse sind entsprechend den natürlichen Schwankungen der Aktivität ebenfalls ständigen Schwankungen unterworfen. Die Schwankungsbreite hängt dabei in starkem Maße von der augenblicklichen Höhe der absoluten Aktivität ab. An den ersten Meßtagen schwanken bei relativ hoher Aktivität die Meßwerte um nicht mehr als ca 2%. Am 4. bis 5. Meßtag ist eine Schwankungsbreite der angezeigten Meßwerte von 4-5% nicht ungewöhnlich, bedingt durch die Abnahme der absoluten Aktivität. Nach ROBERTS (30) beträgt die biologische Halbwertszeit von ^{125}J nur 4,2 Tage. Daraus ergibt sich, daß man bei der Auswertung der Meßergebnisse - vor allem bei den nach mehreren Tagen p.i. gewonnenen - grundsätzlich eine größere Schwankungsbreite in Rechnung stellen muß.

Hinsichtlich der Ablesegenauigkeit ist zu bemerken, daß für die vorliegende Arbeit sämtliche Messungen vom Verfasser durchgeführt worden sind. Ein möglicher individueller Ablesefehler kann also, da er bei allen Messungen gleichmäßig auftritt, das Gesamtergebnis nicht verfälschen.

2) Aktivitätsanreicherung durch Hämatome

Schon BROWSE et al. (8), MOSTBECK und LOFFERER (25), sowie BECHER und MÜLLER-WIEFEL (4,5) haben bei ihren Untersuchungen auf die Möglichkeit der Beeinflussung der Meßergebnisse durch Hämatome hingewiesen. Das markierte Fibrinogen wird nämlich auch in ein Hämatom eingelagert und führt dann zu einem je nach Hämatomgröße eventuell beträchtlichen Aktivitätsanstieg. Bei den jetzt durchgeführten Untersuchungen spielt gerade diese Fehlermöglichkeit eine erhebliche Rolle. Bei allen Patienten ist nämlich vor der Durchführung des FUT eine Punktion und Katheterisation der A. femoralis in der Leisten-

beuge zum Zwecke der Arteriographie bzw. Gefäßrekanalisation vorgenommen worden. Fast immer kommt es dabei trotz längerer manueller Kompression der Punktionsstelle und anschließenden Anlegens eines strammen Kompressionsverbandes zu mehr oder weniger starken Nachblutungen. Aktivitätsanreicherungen in diesem Bereich (Meßpunkt 1) sind bei fast allen Patienten zu beobachten. Bisweilen konnte sogar - vor allem bei Patienten mit transluminaler Gefäßrekanalisation - das Übergreifen des Hämatoms auf den proximalen Oberschenkel (Meßpunkt 2) festgestellt werden. Daher sind die an diesen Meßpunkten gewonnenen Ergebnisse für die Diagnostik nur beschränkt aussagefähig.

3) Brauchbarkeit der Beckenmeßwerte

Auf die besondere Problematik und die begrenzte Aussagefähigkeit des FUT im Bereich des Beckens haben bereits NANSON et al. (26) hingewiesen. Dies gilt im besonderen Maße bei der Verwendung von ^{125}J -markiertem Fibrinogen mit einer Gewebshalbwertschicht von nur 2 cm (BOCKSLAFF, 7). Außerdem werden die Beckenmeßwerte unter bestimmten Umständen durch unterschiedliche Blasenfüllungen erheblich verfälscht. So wurden bei einem Patienten, der wegen einer Harnverhaltung einen Blasendauerkatheter erhalten hatte, folgende unterschiedliche Meßwerte festgestellt (Lage der Meßpunkte vergl. Kap. "Meßpunkte"):

bei gefüllter Blase	
Becken li. 120%	Becken re. 130%
nach Entleerung der Blase (200 ml)	
Becken li. 70%	Becken re. 68%

Diese unterschiedlichen Meßergebnisse sind durch die Anreicherung des Radionukleids im Urin nach Ausscheidung über die Nieren bedingt. Trotzdem wurden bei den vorliegenden Untersuchungen Beckenmessungen aus wissenschaftlichem Interesse ausgeführt, allerdings mit dem entsprechenden Vorbehalt hinsichtlich ihrer Verwertbarkeit und nach jeweils vorausgegangen gründlicher Blasenentleerung.

4) Venenkonvolute als Fehlerquelle

Durch vermehrte Blutfüllung von Venenkonvoluten kann es zu einer lokalen Aktivitätsanreicherung kommen. Diese Fehler-

möglichkeit haben schon ATKINS und HAWKINS (3) bei ihren Untersuchungen herausgestellt. Zur Ausschaltung dieser Fehlerquelle haben die genannten Autoren eine Hochlagerung der Beine während der Messung empfohlen, um dadurch den venösen Rückfluß zu verbessern. Diese methodische Hilfe wurde von den meisten anderen Autoren übernommen und auch bei den jetzt durchgeführten Untersuchungen angewendet (siehe Kap. "Lagerung des Patienten").

3. Ergebnisse

a. Ergebnisse bei Patienten mit vorheriger abdominaler Aortoarteriographie

Zunächst sei noch einmal betont, daß sämtliche über den Beinen gemessenen Werte die relative Aktivität in Prozent gegenüber der Aktivität über dem Herzen (= 100%) darstellen. Bei den folgenden Auswertungen der Meßergebnisse wurden die Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) nach folgenden Formeln berechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$s = \sqrt{s^2} \text{ mit } s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

Die erste Auswertung bezieht sich auf ein Kollektiv von 27 Patienten mit einer AVK. Bei dieser Gruppe sind außer einer abdominalen Aortoarteriographie keine weiteren operativen oder medikamentösen Zusatzmaßnahmen durchgeführt worden. Zu den untersuchten Personen gehörten 26 Männer und 1 Frau.

Bei diesem Grundkollektiv sollte geprüft werden, in welcher Größenordnung sich die Meßwerte bewegen. In Abb. 5 bzw. Abb. 6 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen graphisch dargestellt. Hierbei wurde - wie auch bei allen folgenden Diagrammen - die mittlere prozentuale Aktivität (Ordinate) in Abhängigkeit vom jeweiligen Meßpunkt (Abszisse) aufgetragen. Die für jeden Meßpunkt errechneten Mittelwerte wurden aus Gründen der Anschaulichkeit geradlinig miteinander verbunden. Das bedeutet: Die zwischen den eigentlichen Meßpunkten kurvenmäßig erscheinenden Werte wurden nicht exakt gemessen und sind daher für eine eventuelle Auswertung nur

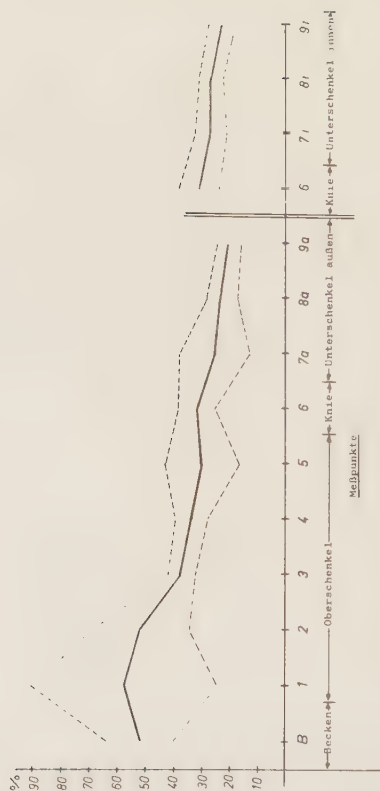


Abb. T: Messergebnisse abdominale Aortenerweiterung

linke Bein (2-5 Std. post. linke Bein)

N 27 Mittelwert Standardabweichung

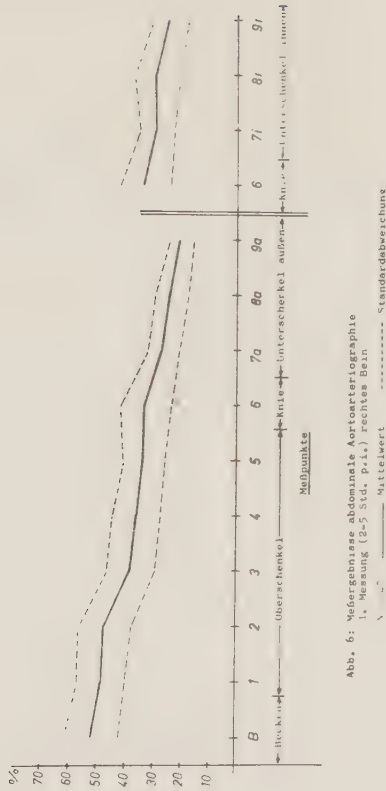


Abb. 5: Messergebnisse abdominale Aortarteriographie
1. Messung (2-5 Std. p.d.) rechtes Bein
Mittelwert — Standardabweichung

mit Vorbehalt zu gebrauchen. Dasselbe gilt für die Kurven der Standardabweichungen.

Bei den Abbildungen 5 und 6 handelt es sich um die Ergebnisse der ersten Messung (2-5 Std. p.i.), getrennt für das linke (Abb.5) und rechte Bein (Abb.6). Bei Betrachtung der Abb. 5 und 6 fällt auf, daß alle Meßwerte einschließlich der zugehörigen Standardabweichungen unterhalb der 100%-Marke liegen. Das bedeutet, daß die Aktivität kurz nach der Injektion über Becken und Beinen niedriger ist als über dem Herzen.

Der Kurvenverlauf in Abb.5 zeigt vom Becken zum Oberschenkel einen merklichen Anstieg. Die Werte fallen dann im Bereich des proximalen Oberschenkels deutlich ab, um von der Mitte des Oberschenkels bis zum äußersten Meßpunkt dann weniger und nahezu kontinuierlich abzunehmen. Die zugehörigen Standardabweichungen sind im Bereich des proximalen Oberschenkels besonders groß.

Demgegenüber sieht man in Abb.6 einen ziemlich gleichmäßig abfallenden, flachen Kurvenverlauf ohne Anstieg im proximalen Oberschenkelbereich. Auch die entsprechenden Standardabweichungen sind gleichmäßiger. Der Grund für die abweichenden Kurvenverläufe für das rechte und linke Bein liegt in der Tatsache, daß Punkt 1 (Leistenband) der Punktionsstelle entspricht. Wie bereits im Kapitel "Fehlerquellen" dargelegt, bilden sich an dieser Stelle fast immer Hämatome, die vermehrt Radiofibrinogen einlagern. Bei einem der links punktierten Patienten kam es bereits frühzeitig zu extremer Hämatombildung (400%!). Ein solcher Sonderfall wirkt sich natürlich auf das Gesamtergebnis stark verändernd aus. Die höheren Werte links sind außerdem zu einem Teil noch dadurch zu erklären, daß von den 27 Patienten die Mehrzahl (15) links punktiert worden ist. Der Aktivitätsabfall vom distalen Oberschenkel zum distalen Unterschenkel ist dadurch bedingt, daß infolge der größeren Blutmenge in den Gefäßen des Oberschenkels gegenüber dem Unterschenkel die Radioaktivität im Oberschenkelbereich entsprechend größer ist.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind in den Diagrammen die Werte "Unterschenkel außen" (7a-9a) und "Unterschen-

kel innen" (7i-9i) getrennt nebeneinander dargestellt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen lassen keine wesentlichen Unterschiede zwischen innen und außen, sowie zwischen rechts und links erkennen.

In Abb.7 und 8 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßergebnisse vom 3. Tag p.i. wiedergegeben. Auffällig ist eine erhebliche Aktivitätszunahme im Bereich des proximalen Oberschenkels, ablesbar in Punkt 1 und - geringfügig - in Punkt 2. Der Mittelwert übersteigt auf der linken Seite (Abb.7) in Punkt 1 100%, und auch die Standardabweichung ist beträchtlich größer geworden. Gleiches läßt sich im Prinzip auf der rechten Seite (Abb.8) feststellen, allerdings mit dem Unterschied, daß nicht so hohe Werte erreicht werden. Auf die Gründe für diesen Unterschied zwischen den beiden Seiten wurde bereits eingegangen. Die deutliche Aktivitätszunahme in Punkt 1 auf beiden Seiten ist leicht zu erklären, wenn man berücksichtigt, daß das an dieser Stelle entstandene Punktionshämatom inzwischen weiter Radiofibrinogen eingelagert hat, welches an der globalen Ausscheidung über die Nieren nicht mehr beteiligt ist. In einzelnen Fällen war sogar eine Ausdehnung des Hämatoms bis in den Bereich von Meßpunkt 2 zu beobachten.

Zusammenfassend läßt sich auf Grund dieser Ergebnisse feststellen, daß der FUT auch nach vorheriger Angiographie prinzipiell anwendbar ist. Bei 2 der 27 untersuchten Patienten kam es nach Verabreichung von Radiofibrinogen im Bereich der Punktionsstelle zu überdurchschnittlichen Aktivitätssteigerungen ($\geq 300\%$) durch verstärkte Nachblutungen. An dieser Stelle sich möglicherweise bildende Thrombosen sind daher infolge der Überlagerung durch das Hämatom mit Hilfe des FUT - das dürfte schon jetzt mit Sicherheit festzustellen sein - nicht zu erfassen.

Weiterhin wurde bei diesem Patientenkollektiv geprüft, ob und in welchem Umfang bei demselben Patienten während einer Messung Aktivitätsunterschiede zwischen beiden Beinen bestehen. Zu diesem Zwecke wurde im Hinblick auf die Aktivitätssteigerung an der Punktionsstelle die Differenz "punktierte Seite" - "nicht punktierte Seite" ermittelt. Diese Seitendifferenz wurde für die Meßwerte der ersten Messung

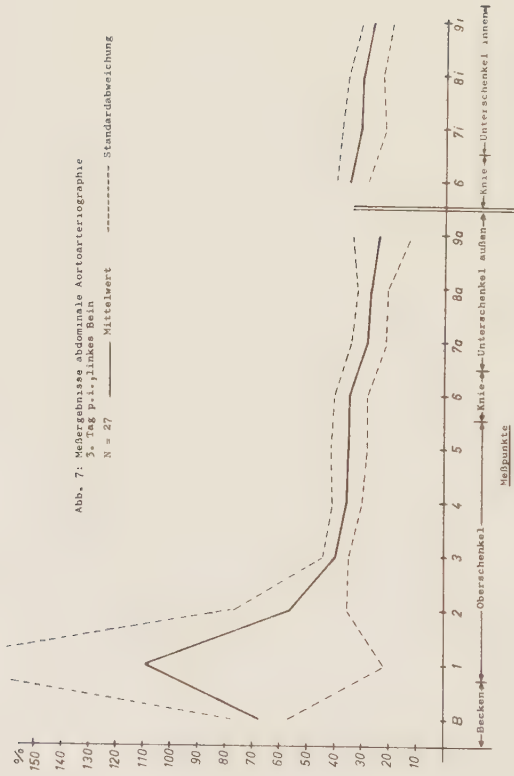
Abb. 7: Meßergebnisse abdominale Aortoarteriographie

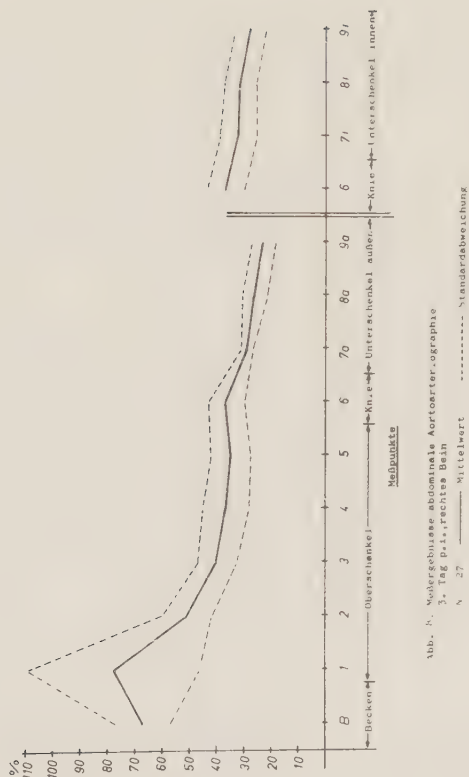
3. Tag p.i., linkes Bein

N = 27

Mittelwert

----- Standardabweichung





(2-5 Std. p.i.) und der Messung vom 3. Tag p.i. errechnet und in Abb. 9 bzw. 10 dargestellt.

Bei der 1. Messung, 2-5 Std. p.i., (Abb.9) sind nur im Bereich der Meßpunkte B, 1 und 2 geringfügig von der Nulllinie abweichende Werte mit mäßig erhöhter Standardabweichung zu beobachten - eine Tatsache, die zu erwarten war, und die sich wiederum durch die beginnende Hämatombildung erklären läßt. Im übrigen Ober- und Unterschenkelbereich weichen die Mittelwerte bei nur geringer Standardabweichung nur ganz unbedeutend von der Nulllinie ab. Demnach besteht also keine nennenswerte Seitendifferenz.

Diese Verhältnisse haben sich auch am 3. Tag p.i. (Abb.10) nicht wesentlich verändert. Nur im Bereich des Meßpunktes 1 hat die Seitendifferenz entsprechend der Hämatombildung erheblich zugenommen; doch schon im Meßpunkt 2 ist die Abweichung von der Nulllinie gering.

Dieses Ergebnis ist für die weiteren Untersuchungen von besonderer Bedeutung. Die Erfassung einer Thrombose mit Hilfe des FUT ist nämlich zuverlässiger möglich durch die Betrachtung der Seitendifferenzen als lediglich durch die Bewertung der jeweils am einzelnen Bein festgestellten Meßergebnisse, wie später noch weiter dargelegt wird. Grundlegend wichtig für die Zuverlässigkeit einer solchen Auswertung ist die Tatsache, daß bei Nichtvorhandensein einer Thrombose die Seitendifferenz nur geringfügig ist. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen dies eindeutig, allerdings unter Ausschluß des Hämatombereichs.

Schließlich erschien bei diesem Kollektiv noch die Frage wichtig, ob und wie sich die gemessenen Aktivitätswerte in der zeitlichen Abfolge charakteristisch verändern. Dabei muß sich der Vergleich jeweils auf dieselben Meßpunkte beziehen. Die vorausgegangenen Auswertungen haben gezeigt, daß es an der Punktionsstelle durch die Hämatombildung zu einem deutlichen Aktivitätsanstieg kommt. Um diese Frage auch für die übrigen Meßbereiche zu klären, wurde ein weiterer Vergleich der Meßwerte vorgenommen: Von den Meßwerten des 3. Tages p.i. wurden die der 1. Messung (2-5 Std. p.i.) subtrahiert. für die so gefundenen Differenzwerte wurden ebenfalls Mittelwerte und Standardabweichungen er-

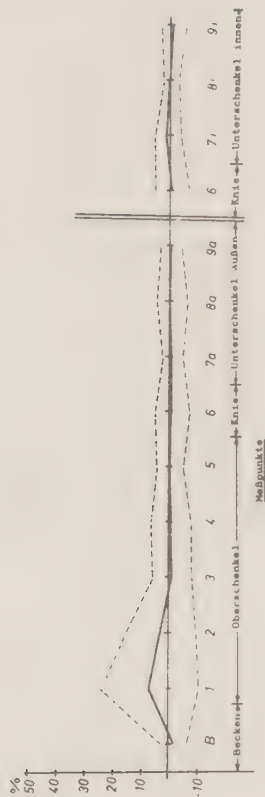
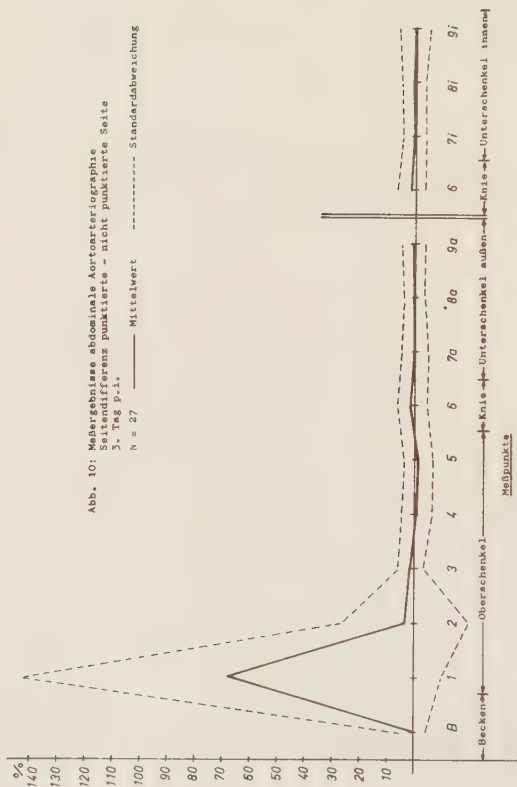


Abb. 9: Messergebnisse abdominale Aortoarteriographie
 Seitendifferenz punktierte - nicht punktierte Seite
 1. Messung (2-5 Std. p.i.)

N = 27 — Mittelwert — Standardabweichung



rechnet und graphisch in Abb. 11 und 12 dargestellt.

Hierbei schien die Gegenüberstellung der Werte für das punktierte Bein (Abb.11) und das nicht punktierte Bein (Abb.12) sinnvoller als die einfache Unterscheidung nach den Körperseiten. Erwartungsgemäß zeigt sich auf der punktierten Seite der Hämatombedingte Aktivitätsanstieg an den entsprechenden Meßpunkten. Dieser Anstieg ist auf der nicht punktierten Seite nicht zu beobachten. Interessant ist aber bei dieser Auswertung, daß beide Kurven - also punktierte wie nicht punktierte Seite - im gesamten übrigen Beinbereich relativ konstant oberhalb der Nulllinie bewegen, und zwar bei Werten zwischen 2 und 4%. Das bedeutet: Auch im gesamten übrigen Beinbereich liegen die Meßwerte am 3. Tag um durchschnittlich 2-4% höher als die des 1. Tages. Dies gilt sowohl für das punktierte als auch für das nicht punktierte Bein.

Im Hinblick auf die Funktionsweise des FUT ist anzunehmen, daß sich im Verlauf der ersten Tage generell radioaktiv markiertes Fibrinogen an den Gefäßwänden ablagert. Die Ablagerungsquote ist offenbar nicht sehr groß, war aber bei den durchgeführten Messungen meistens nachweisbar. Hinsichtlich der Thrombosefrühdagnostik durch den FUT ist daraus zu entnehmen, daß Aktivitätsanstiege bis ca. 5% durchaus physiologisch sein können und nicht unbedingt als Zeichen einer beginnenden Thrombose gewertet werden müssen.

b. Ergebnisse bei Patienten mit vorheriger antegrader Femoralisangiographie

Die Untersuchungen im folgenden Abschnitt beziehen sich auf ein Patientenkollektiv, bei dem der FUT nach vorausgegangener antegrader Femoralisangiographie durchgeführt wurde. Die Wahl gerader dieser Patienten erschien deshalb zweckmäßig, weil hierbei - ähnlich wie bei dem anschließend untersuchten Patientenkreis mit perkutaner Gefäßrekanalisation - vor der Anwendung des FUT instrumentelle Manipulationen an der A. femoralis vorgenommen wurden. Auch bei diesem Angiographieverfahren wird ein Katheter von der Leistenbeuge aus nach distal vorgeschoben (siehe Kapitel "Röntgen- und Rekanalisationsverfahren"). Wegen der im Untersuchungszeitraum

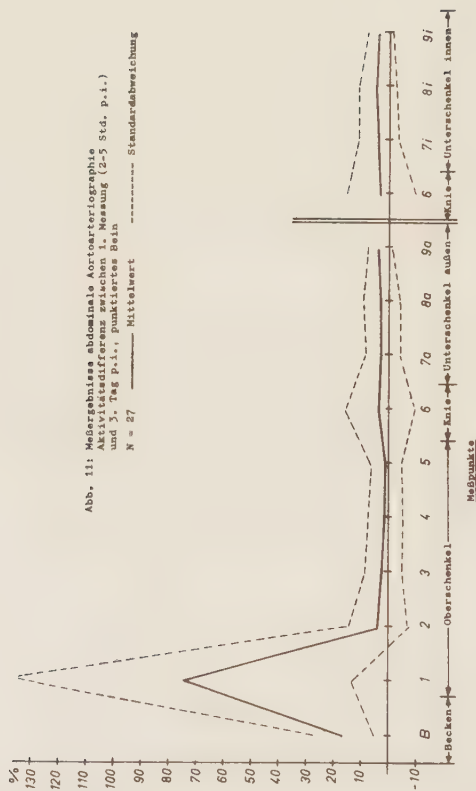
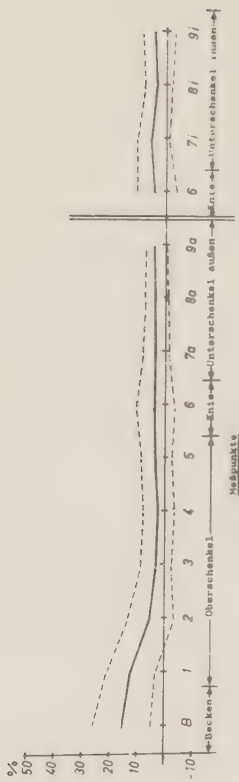


Abb. 11: Messergebnisse abdominale Aortocardiographie
Aktivitätsdifferenz zwischen 1. Messung (2-5 Std. p.i.)
und 2. Tag p.i.; Punktiertes Bein
N = 27 ——— Mittelwert - - - - - Standardabweichung



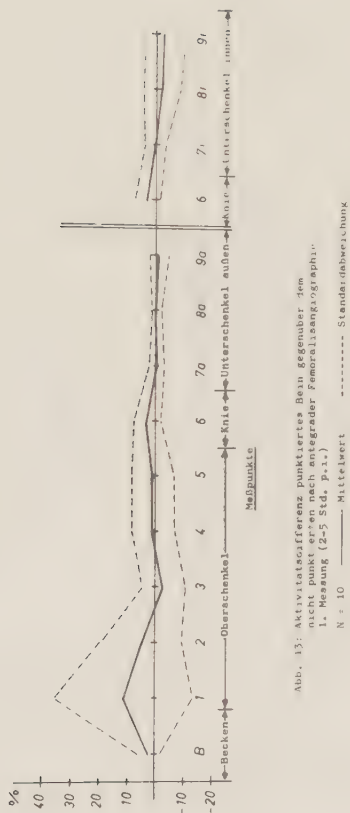
noch relativ seltenen Indikation zur antegraden Femoralisangiographie ist das Patientenkollektiv verständlicherweise verhältnismäßig klein. Es besteht aus 10 männlichen Patienten im Alter zwischen 24 und 61 Jahren. Trotzdem erschien es im Hinblick auf den weiteren Verlauf der Untersuchungen wichtig, diese Fälle auszuwerten. Eine isolierte Betrachtung und Verwertung dieser Auswertungsergebnisse ist allerdings aus statistischen Gründen nur unter Vorbehalt möglich.

Die Art der Auswertung und der graphischen Darstellung ist bei diesem zweiten Kollektiv die gleiche wie beim ersten Patientenkreis. Auf die Darstellung der absoluten Meßergebnisse wurde diesmal verzichtet, da sie einen direkten Vergleich weder in zeitlicher noch in lokaler Hinsicht ermöglichen. Die Diagramme zeigen vielmehr nur vergleichende Darstellungen, beruhend auf Differenzbildung.

Zunächst sind aus Abb. 13 und 14 die Seitendifferenzen punktiertes - nicht punktiertes Bein zu entnehmen und zwar zu zwei verschiedenen Zeitpunkten: Am Behandlungstage und am 3. Tag p.i. (vergleichbar mit Abb.9 und 10 im ersten Kollektiv). Es wird deutlich, daß die neugewonnenen Ergebnisse den entsprechenden Ergebnissen aus dem ersten Kollektiv sehr ähnlich sind. Auch jetzt weicht - mit Ausnahme des Punktionsbereiches - die Seitendifferenz nur geringfügig von der Nulllinie ab; d.h. die Aktivität im punktierten und nicht punktierten Bein ist nur wenig unterschiedlich. Die etwas größere Schwankungsbreite, vor allem im Bereich der Standardabweichung, ist vermutlich durch die kleinere Patientenzahl bedingt.

Auch die Darstellung der Seitendifferenz vom 3. Tag p.i. (Abb.14) zeigt nichts wesentlich Neues: Der Kurvenverlauf bewegt sich - mit Ausnahme der Punktionsstelle - relativ konstant um die Nulllinie.

Zwecks weiterer Vergleichsmöglichkeit wurde dann wieder der Aktivitätsunterschied vom 3. Tag p.i. gegenüber der 1. Messung (2-5 Std. p.i.) jeweils an den entsprechenden Meßpunkten als Differenz der Meßergebnisse festgestellt und graphisch verdeutlicht (Abb.15 und 16). Bei Betrachtung der Ergebnisse und dem Vergleich mit den entsprechen-



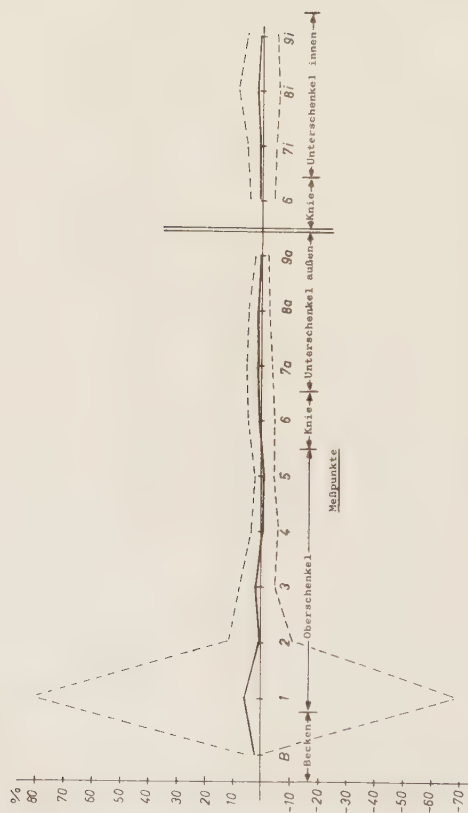


Abb. 14: Aktivitätsdifferenz punktiertes Bein gegenüber dem nicht punktierten nach anterograde Femoralangiographie 3. Tag p.i.
N = 10 Mittelwert ----- Standardabweichung

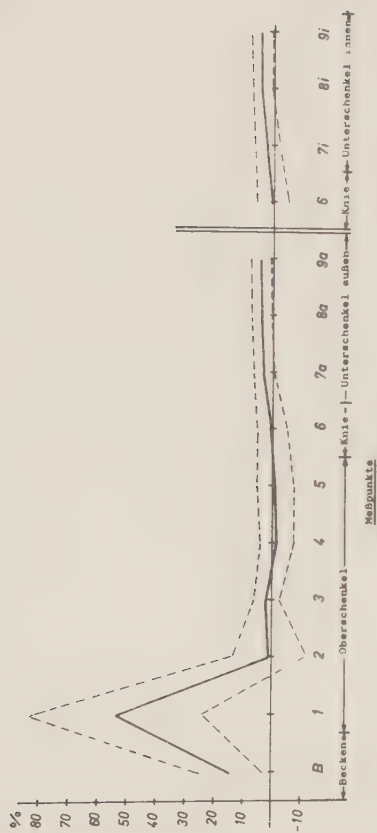


Abb. 15: Aktivitätsdifferenz 3. Tag p.i. gegenüber der
I. Messung (2-5 Std. p.i.) nach entgrader Femoralisangiographie
punktiertes Bein (II.)
N = 10 ———— Mittelwert ———— Standardabweichung

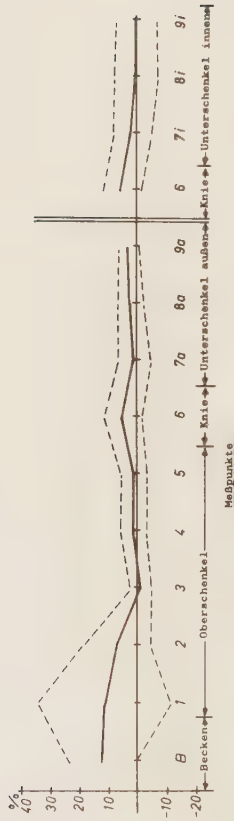


Abb. 16: Aktivitätsdifferenz 3. Tag p.i. gegenüber der
1. Messung (2-5 Std. p.i.) nach anteogradem Femoralisangiographie
nicht punktiertes Bein (re.)
N = 10 Mittelwert ----- Standardabweichung

den Diagrammen des ersten Kollektivs (Abb.11 und 12) ist wiederum eine weitgehende Übereinstimmung des Kurvenverlaufs festzustellen. Das trifft vor allem für das nicht punktierte Bein zu. Auf der punktierten Seite fällt lediglich folgende geringfügige Abweichung auf: Im Oberschenkelbereich treten jetzt sogar negative Werte auf, d.h. daß dort nach drei Tagen die gemessene Aktivität geringer ist als zu Beginn der Untersuchung. Ob und wie weit das in Zusammenhang mit der vorausgegangenen Manipulation im Rahmen der Angiographie steht, kann und soll innerhalb der vorliegenden Untersuchung nicht geklärt werden.

Im Gegensatz zu diesem Befund am Oberschenkel ist im Bereich des Unterschenkels - genau wie beim ersten Kollektiv - eine fast konstante Erhöhung der Aktivität innerhalb der ersten drei Tage von ca. 2-4% nachweisbar. Eine Deutung dieses Befundes wurde bereits im vorhergehenden Kapitel versucht.

Abschließend ist also festzustellen:

Die Ablagerung von Radiofibrinogen wird weder durch die Veränderung der Kontrastmittel-Injektionstechnik noch durch vorausgegangene Manipulationen an der A. femoralis wesentlich beeinflußt. Es ist daher ohne weiteres möglich, den FUT auch bei derartig vorbehandelten Patienten anzuwenden.

c. Ergebnisse bei Patienten mit perkutaner transluminaler Gefäßrekanalisation

Im weiteren Verlauf dieser experimentellen Studie wurden die Untersuchungen dahingehend ausgedehnt, daß der FUT auch bei Patienten angewandt wurde, bei denen vorher eine perkutane Gefäßrekanalisation nach DOTTER (nachstehend kurz "DOTTER-Behandlung" genannt) vorgenommen worden war. Prinzip und Technik dieses Verfahrens sind bereits früher (siehe Kap. "Röntgen- und Rekanalisationsverfahren") eingehend erläutert worden.

Der Untersuchung gerade dieses Patientenkollektivs wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit besondere Bedeutung bei-

gemessen und zwar aus zwei Gründen:

Einmal sollte hierbei geprüft werden, ob sich mit Hilfe des FUT auch a r t e r i e l l e Thrombosen, wie sie nach einer DOTTER-Behandlung beobachtet werden können, nachweisen lassen. Theoretisch müßte dies ohne Schwierigkeiten möglich sein, in der Literatur ist aber tatsächlich diese Anwendung des FUT bisher nicht beschrieben. Zum andern stellt sich zusätzlich die Frage nach der Treffsicherheit und der routinemäßigen Anwendbarkeit des FUT bei so behandelten Patienten.

Untersucht wurden insgesamt 31 Patienten nach DOTTER-Behandlung. Alle Patienten waren im Rahmen eines zusätzlichen Doppelblindversuches mit zwei verschiedenen Pharmaka vor- bzw. nachbehandelt worden. Auf die Frage der möglichen Beeinflussung des FUT bzw. der DOTTER-Behandlung durch diese Medikamente wird später noch gesondert eingegangen.

Bezüglich der technischen und praktischen Durchführung des FUT wurden keine Änderungen vorgenommen; sie ist dieselbe wie bei den vorher untersuchten angiographierten Patienten.

Zu Beginn der Untersuchungen galt es zunächst einmal, Kriterien dafür zu finden oder festzulegen, wann der FUT als positiv anzusehen ist, d.h. wann ein Aktivitätsanstieg oder eine Aktivitätsdifferenz als Nachweis einer arteriellen Thrombose zu werten ist. NANSON et al. (26) haben seinerzeit folgende Kriterien zugrundegelegt, um den FUT als positiv gelten zu lassen:

- 1) ein Unterschied = 15% zwischen vergleichbaren Beinarealen bei einer Messung;
- 2) ein Anstieg = 15% an einem oder mehreren Meßpunkten an zwei aufeinanderfolgenden Meßtagen.

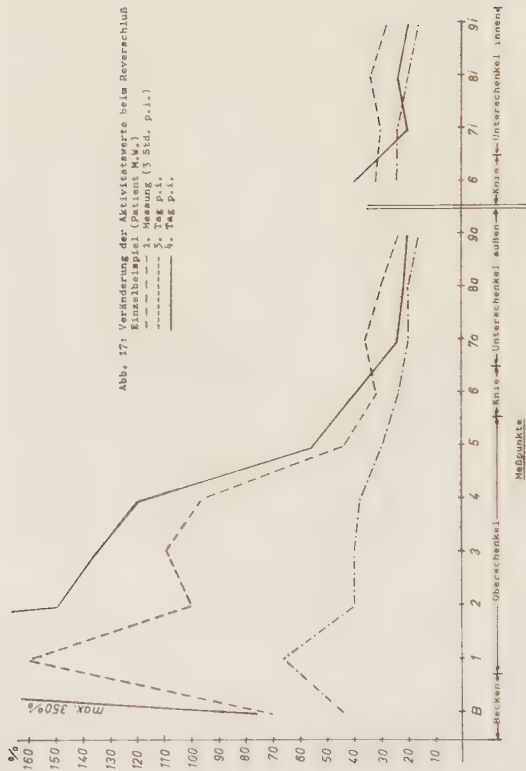
Ähnliche Kriterien legten SCHOTTKY et al. (31) ihren Untersuchungen zugrunde.

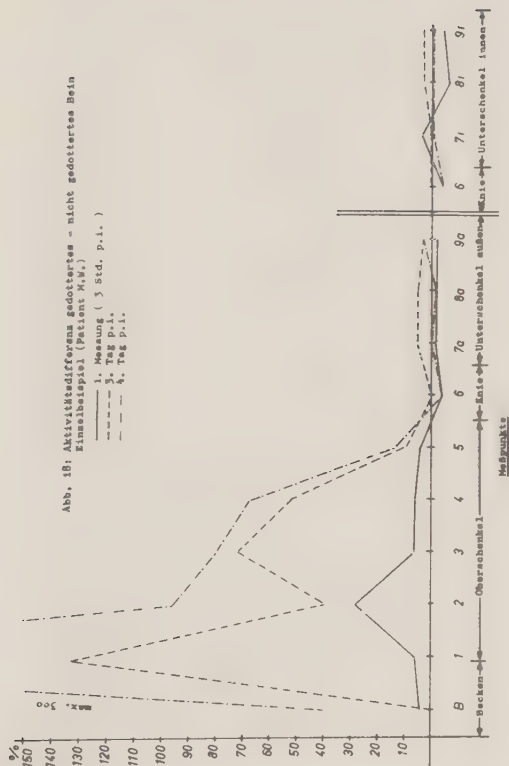
Da bisher keine weitergehenden Erfahrungen in diesem Zusammenhang vorliegen, wurden die Vergleichswerte der vorgenannten Autoren übernommen, obwohl sie ursprünglich für die Diagnostik von Phlebothrombosen verwendet wurden. Wie groß bei Verwendung dieser Werte die Treffsicherheit des

FUT ist, und ob eventuell für den neuen Anwendungsbereich des FUT Korrekturen notwendig sind, wird noch in einem gesonderten Abschnitt (siehe Kap. "Treffsicherheit des FUT") dargestellt.

Nach Maßgabe der vorstehend aufgeführten Kriterien gelang es tatsächlich, bei mehreren der untersuchten Patienten arterielle Thrombosen nachzuweisen. Zur Verdeutlichung werden die Ergebnisse des FUT von einem dieser Patienten in Abb. 17 und 18 wiedergegeben. Es handelt sich hierbei um ein Einzelbeispiel mit besonders typisch veränderten Aktivitätswerten. Bei dem Patienten M.W. war es nach der DOTTER-Behandlung zu einem Reverschluß gekommen, d.h. die durch die DOTTER-Behandlung zunächst gedehnte arterielle Strombahn ist erneut durch thrombotische Ablagerungen verlegt worden. Wie sich ein solcher Reverschluß auf die Meßergebnisse des FUT auswirkt, geht aus Abb.17 deutlich hervor. In diesem Diagramm sind die Ergebnisse der 1. Messung (2-5 Std. p.i.), sowie vom 3. und 4. Tag nach DOTTER-Behandlung wiedergegeben. In unübersehbarer Deutlichkeit ist die Aktivitätsanreicherung - auch außerhalb des kritischen Hämatombereiches - feststellbar. Der Vergleich der Aktivitätswerte vom Behandlungstag mit denen vom 4. Tag läßt insbesondere eine von proximal nach distal fortschreitende Aktivitätsanreicherung erkennen. Auch bei Betrachtung der Aktivitätsdifferenzen zwischen dem gedotterten und dem nicht gedotterten Bein (Abb.18) zeigt sich ein klarer Unterschied zu den bisher ermittelten Meßdaten.

Im Zusammenhang mit dem beim Reverschluß auftretenden Aktivitätsanstieg stellt sich notwendigerweise die Frage, auf welche Weise sichergestellt werden kann, daß die nachgewiesene Aktivitätsanreicherung tatsächlich durch eine arterielle Thrombose verursacht und nicht etwa durch andere Faktoren (z.B. durch eine Phlebothrombose) bedingt ist. Hierfür stehen verschiedene Kontrollmöglichkeiten zur Verfügung: Erstens ist aufgrund der klinischen Symptomatik eine arterielle Thrombose bzw. ein akuter Arterienverschluß frühzeitig und relativ einfach zu diagnostizieren und gegenüber einer Venenthrombose abzugrenzen. Außerdem gibt es zusätzliche Prüfmethode in Form des einfachen und trotzdem zuverlässigen Verfahrens der Belastungsoszil-





lographie sowie der Ultraschall-Doppler-Messung. Beide Verfahren werden in der hiesigen Klinik seit langem routinemäßig vor und nach perkutaner Gefäßrekanalisation angewendet. Schließlich kommt als letzte - und allerdings auch aufwendigste - Kontrollmethode eine erneute Angiographie in Frage. Diese wurde im Verlauf der durchgeführten Untersuchungen bei nur wenigen Patienten - u.a. bei dem oben dargestellten Einzelfall des Patienten M.W. - vorgenommen. Grund dafür war einmal die Tatsache, daß wegen der damit verbundenen subjektiven Belastung für den Patienten dessen Einverständnis nicht immer zu erlangen war, zum andern der mit einer erneuten Angiographie verbundene Aufwand an Zeit und Material sowie die zusätzliche Strahlenbelastung.

Nachfolgend sind in den Abb. 19-22 die Angiographien bzw. Kontrollangiographien des Patienten M.W. wiedergegeben. Die Abb.19 zeigt die Angiographie des behandelten Beines vor dem ersten Rekanalisationsversuch, angefertigt in antegrader Angiographietechnik. Eine hochgradige Stenose im Bereich der mittleren A. femoralis superf. ist deutlich zu erkennen. Abb.20 zeigt das Ergebnis unmittelbar nach erfolgter DOTTER-Behandlung. Der Stenosebereich der A. femoralis superf. kommt jetzt stark gedehnt zur Darstellung. Wie bereits oben erwähnt, hat sich dann, beginnend am 2. Tag **nach** DOTTER-Behandlung, ein Reverschluß im Bereich der mittleren A. femoralis superf. entwickelt. Dies konnte aufgrund der klinischen Symptomatik und mit Hilfe der Ultraschall-Doppler-Messung festgestellt werden. Übereinstimmend damit konnte im FUT eine erhebliche Aktivitätsanreicherung in dem betroffenen Bein registriert werden.

Drei Wochen nach dem ersten Behandlungsversuch wurde bei demselben Patienten eine Kontrollangiographie durchgeführt. Das Ergebnis zeigt Abb.21. Aus der noch nach der Rekanalisationsbehandlung bestehenden Reststenose hat sich jetzt ein ausgedehnter Verschuß von ca. 15cm Länge entwickelt. Dieser Befund stimmt mit den im FUT gefundenen Meßergebnissen überein.

In Abb.22 ist dann das endgültige Ergebnis nach einer weiteren - also zweiten - DOTTER-Behandlung zu sehen. Diese



Abb.19: Einzelbeispiel Patient M.W.

Angiographie vor der ersten Rekanalisationsbehandlung

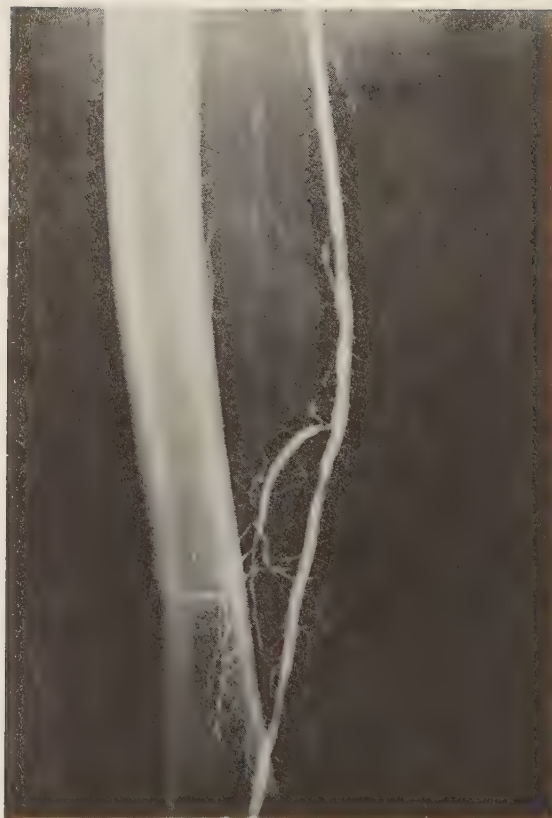


Abb.20: Einzelbeispiel Patient M.W.
Angiographie unmittelbar nach der
ersten Rekanalisationsbehandlung

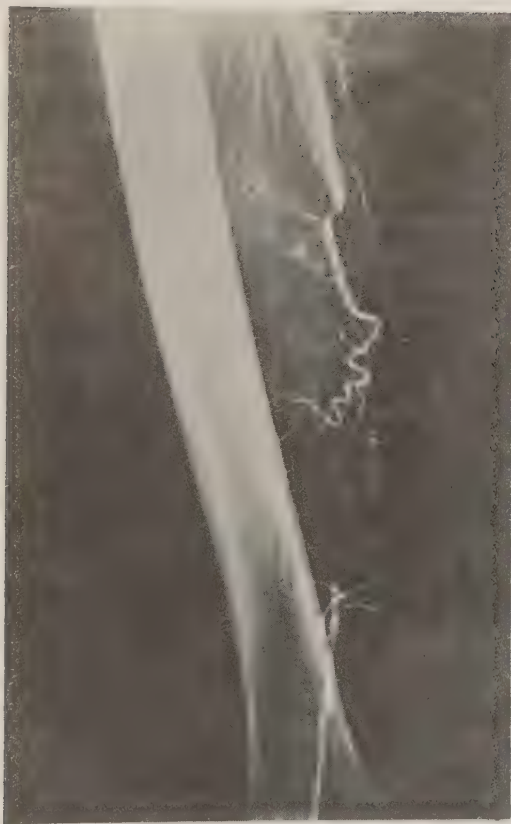


Abb.21: Einzelbeispiel Patient M.W.
Angiographie 3 Wochen nach der ersten
Rekanalisationsbehandlung (mit Reverschluß)

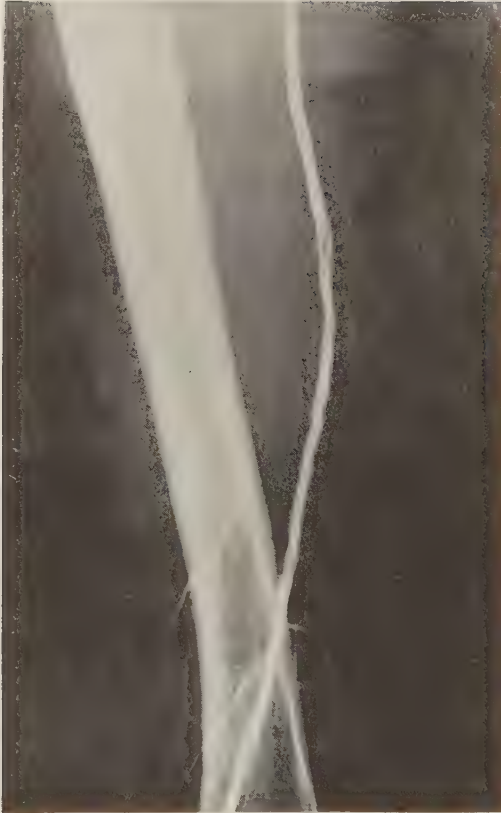


Abb.22: Einzelbeispiel Patient M.W.
Angiographie unmittelbar nach der
zweiten Rekanalisationsbehandlung

wurde im übrigen ebenfalls mit Hilfe des FUT überwacht, zeigte aber in ihrem weiteren Verlauf keine Besonderheiten.

Abschließend ist festzustellen, daß es grundsätzlich möglich ist, arterielle Thrombosen - genau wie venöse Thrombosen - mit Hilfe des FUT objektiv nachzuweisen. Dabei läßt sich allerdings aufgrund des FUT-Ergebnisses allein nicht entscheiden, ob die gemessene Aktivitätsanreicherung im Einzelfall auf eine arterielle oder venöse Thrombose zurückzuführen ist. Zur Klärung dieser Frage sind vielmehr weitere diagnostische Maßnahmen erforderlich. Die Entscheidung ist in der Regel bei Berücksichtigung der zusätzlich bestehenden klinischen Symptome recht einfach, so daß es sicher nur in wenigen Ausnahmefällen einer röntgenologischen Abklärung durch eine erneute Angiographie bzw. Phlebographie bedarf.

Nach dem vorstehend Gesagten ist es demnach wichtig, daß bei der Verwendung des FUT zur Frühdiagnose venöser Thrombosen - wie sie in einzelnen Kliniken bereits üblich ist - bei positivem Ergebnis umgekehrt auch an die Möglichkeit einer arteriellen Thrombose gedacht wird. Man sollte sich also im Zweifelsfall durch eine kurze klinische Untersuchung davon überzeugen, daß die arterielle Strombahn nicht betroffen ist.

Das Kollektiv, zu dem der Patient M.W. als Einzelfall gehörte, bestand ursprünglich aus 39 Patienten, die in einem Zeitraum von 18 Monaten untersucht wurden, und zwar alle nach vorausgegangener perkutaner transluminaler Gefäßrekanalisation. Hiervon mußten 8 Patienten bei der abschließenden Auswertung unberücksichtigt bleiben. Bei einem Teil dieser Patienten war im Rahmen der Behandlung iatrogen in dem zu untersuchenden Beinbereich ein Paravasat gesetzt worden, welches dann - entsprechend dem Punktionshämatom - Aktivität speichert und damit die Meßergebnisse verfälscht. Bei der Mehrzahl ließ im Verlauf des Untersuchungszeitraumes die notwendige Kooperationsbereitschaft nach, so daß geregelte Messungen nicht mehr möglich waren. Für die endgültige Auswertung verblieben also 31 Patienten.

In den Abb. 23, 24, 25 und 26 sind die Ergebnisse aus den Messungen des gesamten Kollektivs dargestellt. Dabei wur-

den in den genannten Diagrammen alle Patienten des Kollektivs unterschiedslos berücksichtigt, obwohl die vorausgegangene DOTTER-Behandlung mit recht unterschiedlichem Erfolg durchgeführt worden war. Bei einem Teil der Patienten gelang die Gefäßrekanalisation nur teilweise; es verblieb eine Reststenose. Bei anderen kam es nach der Behandlung sogar zu einem Reverschluß. Trotzdem erscheint die Auswertung als Gesamtkollektiv angebracht, um spätere differenzierte Auswertungen damit vergleichen zu können.

Bei der Betrachtung der Aktivitätsdifferenzen zwischen dem behandelten und nicht behandelten Bein ergeben sich bei der ersten Messung p.i. (2-5 Std. nach der Injektion von Radiofibrinogen) in dem behandelten Oberschenkelbereich im Mittel Werte zwischen 3 und 10% (Abb.23). Vergleicht man diese Werte mit den entsprechenden Ergebnissen bei Patienten mit antegrader Femoralisangiographie (Abb.13), so ist für die 1. Messung p.i. zunächst lediglich im behandelten Oberschenkelbereich (Meßpunkte 2-4) eine geringe Differenz festzustellen. Dagegen zeigt ein Vergleich der entsprechenden Diagramme vom 3. Tag p.i. (Abb.24 bzw.14) eine deutliche Aktivitätsanreicherung mit Werten zwischen 8 und 11%. Die gleichzeitig ermittelte große Standardabweichung läßt allerdings vermuten, daß die Meßwerte von Patient zu Patient doch recht unterschiedlich ausgefallen sind.

Die Abbildungen 25 und 26 (vergleichbar mit Abb.15 und 16) verdeutlichen die Aktivitätssteigerung innerhalb der ersten 3 Tage am behandelten (Abb.25) und nicht behandelten Bein (Abb.26) und liefern ähnliche Ergebnisse: große Aktivitätszunahme auf der behandelten Oberschenkelseite, wiederum mit beträchtlicher Standardabweichung. Auf der unbehandelten Seite entsprechen die gewonnenen Durchschnittswerte weitgehend denen bei Patienten mit antegrader Femoralisangiographie.

Die Diagramme des Gesamtkollektivs mit den vorstehend erwähnten beträchtlichen Standardabweichungen können nur als grobe Orientierung hinsichtlich des zu erwartenden Meßbereiches dienen. Damit eine genauere Aussagefähigkeit der gefundenen Meßwerte erreicht wird, ist es erforderlich, das Gesamtkollektiv je nach Behandlungsverlauf zu unter-

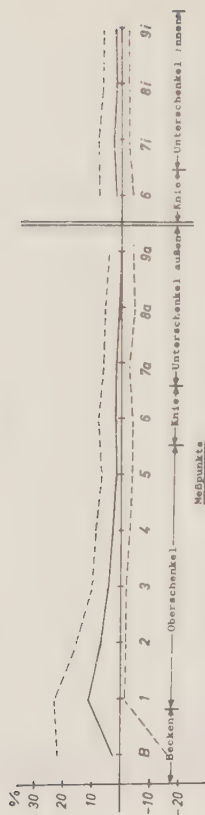
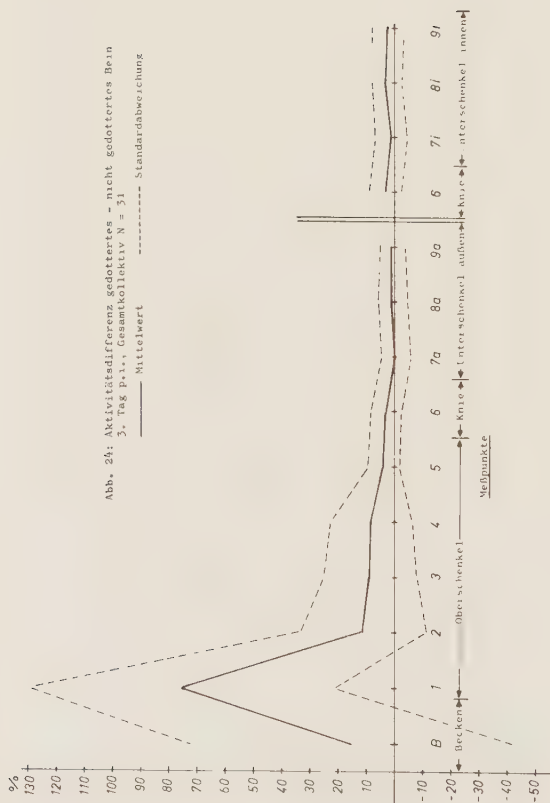
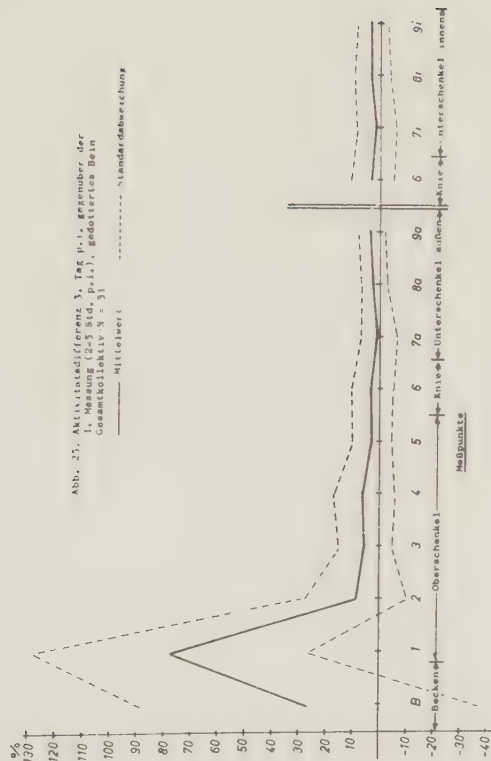


Abb. 23: Aktivitätsdifferenz gedrehtes - nicht gedrehtes Bein
1. Messung (2-5 Std. p.d.), Gesamtcollectiv N = 31
—— Mittelwert
----- Standardabweichung





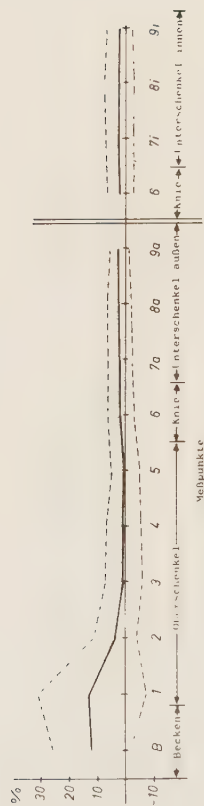


Abb. 26: Aktivitätsdifferenz 3. Tag p.a., gegenüber der
1. Session (2-5 Std. p.a.), nicht gedotiertes Bein
Gesamtkollektiv N = 51
—— Mittelwert
----- Standardabweichung

gliedern. Aus diesem Grunde wurde jeder Patient einer der drei folgenden Gruppen zugeordnet:

1. Gruppe: Patienten mit erfolgreicher DOTTER-Behandlung
Die unmittelbar nach der Gefäßrekanalisation durchgeführte Kontrollangiographie zeigt eine freie Durchgängigkeit der behandelten arteriellen Strombahn. (N = 16)
2. Gruppe: Patienten mit Reststenose
Die Kontrollangiographie ergibt den Hinweis auf eine noch vorhandene teilweise Verengung des behandelten Arterienbereiches. (N = 10)
3. Gruppe: Patienten mit Reverschluß
Nach zunächst erfolgreicher Gefäßrekanalisation ist es zu einem erneuten Verschuß der betreffenden Arterie gekommen. (N = 5)

Die Ergebnisse unter Berücksichtigung dieser Aufgliederung sind in den Abbildungen 27-34 dargestellt.

In den Abb. 27,28 und 29 sind die Meßergebnisse vom 3. Tag p.i. erfaßt, und zwar wiederum als Differenz zwischen dem gedotterten und dem nicht gedotterten Bein. Auf die Darstellung der Werte der 1. Messung konnte verzichtet werden, da nach den bisherigen Erfahrungen die Aktivitätsanreicherung am 3. Tag p.i. wesentlich deutlicher in Erscheinung tritt.

Durch die Abgrenzung der drei Patientengruppen weisen die drei zugehörigen Diagramme nun deutlich erkennbare Unterschiede in der Aktivitätsanreicherung auf:

Bei der 1. Gruppe (Abb.27) - den Patienten mit erfolgreicher DOTTER-Behandlung - liegen die festgestellten Aktivitätsdifferenzen unterhalb der 5%-Marke. Die Ergebnisse kommen denen der Patienten mit antegraden Femoralisangiographie (vergl. Abb.14) sehr nahe.

Für die 2. Gruppe (Abb.28) - die Patienten mit Reststenose - ergeben sich Seitendifferenzen, die im behandelten Oberschenkelbereich deutlich höher, nämlich über 5%, im Höchstwert sogar über 10% liegen.

Sehr auffällig hebt sich die 3. Gruppe (Abb.29) von den beiden vorhergehenden ab. Bei diesen Patienten mit Reverschluß

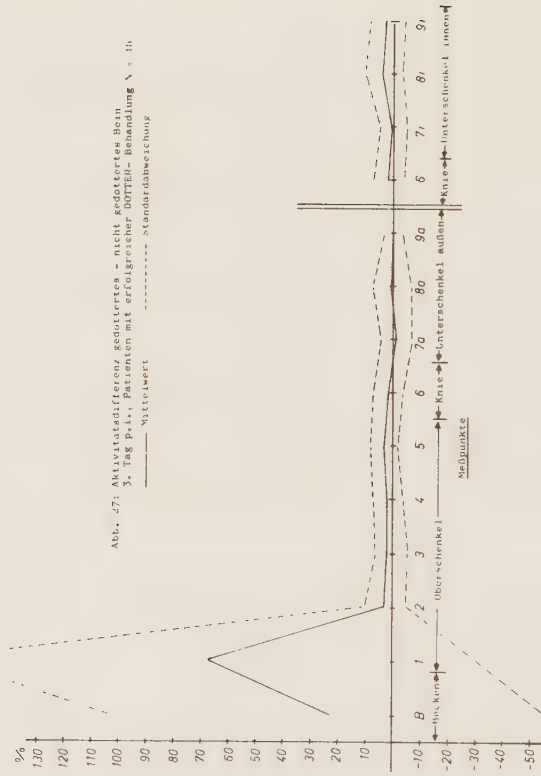
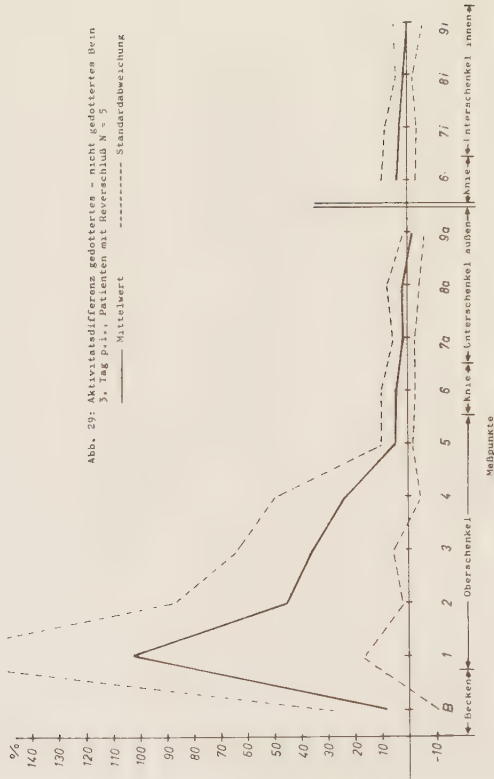




Abb. 28: Aktivitätsdifferenz gedotiertes - nicht gedotiertes Bein
3. Tag post. Patienten mit Restlähmung N = 10



sind an dem betroffenen Bein im Durchschnitt um 20-50% höhere Aktivitäten gemessen worden als am gesunden Bein. Hier zeigt sich, daß das früher zitierte Einzelbeispiel des Patienten M.W. (vergl. Abb.17 und 18) kein Sonderfall ist. Die Patienten dieser Gruppe weisen alle - mit einer falsch-negativen Ausnahme, auf die später noch eingegangen wird - recht hohe Aktivitätswerte auf. Die auffällig hohe Standardabweichung läßt sich durch zwei Faktoren erklären: Einmal wirkt sich hierbei die geringe Fallzahl aus, und zum andern spielt die unterschiedliche Lokalisation der Thrombose - davon abhängig die unterschiedliche Lage der maximalen Aktivitätsanreicherung - eine Rolle.

Das Vergleichsdiagramm (Abb.30) zeigt noch einmal durch die Gegenüberstellung der Mittelwerte aller drei Gruppen sehr anschaulich die voneinander abweichenden Aktivitätsverhältnisse.

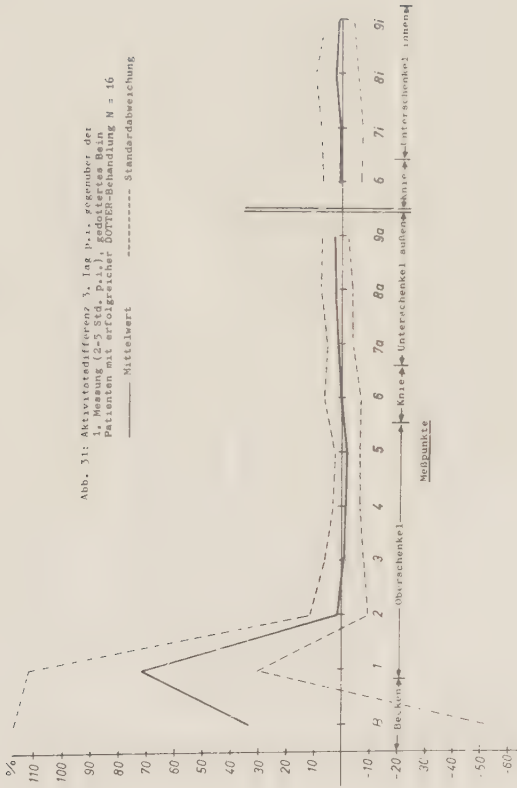
In Angleichung an den im Rahmen der vorliegenden Arbeit bisher angewandten Auswertungsmodus wurden die durchschnittlichen Aktivitätssteigerungen am behandelten Bein für die drei Gruppen einzeln ermittelt und in Abb. 31-34 dargestellt. Diese Auswertung bestätigt die bisher gefundenen Ergebnisse vollauf: Keine Aktivitätszunahme bei den Patienten mit erfolgreicher DOTTER-Behandlung (Abb.31); eine mittlere Steigerung der Aktivität (5-10%) bei den Patienten mit Reststenose (Abb.32) und eine ganz erhebliche Zunahme der Radioaktivität (20-40%) bei der Gruppe mit Reverschluß (Abb.33). Das Vergleichsdiagramm (Abb.34) zeigt diese Verhältnisse recht deutlich. Es stimmt auffällig mit dem Vergleichsdiagramm (Abb.30) überein.

Zusammenfassend ist festzustellen:

Mit Hilfe des FUT läßt sich bei Patienten mit perkutaner transluminaler Gefäßrekanalisation beim Auftreten eines Reverschlusses eine erhebliche Steigerung der Aktivität - bedingt durch die Ablagerung von Radiofibrinogen im Thrombus - nachweisen. Diese Aktivitätsanreicherung ist als Steigerungsrate gegenüber dem gesunden Bein und als Steigerung am erkrankten Bein allein in der zeitlichen Entwicklung (3. Tag p.i. gegenüber der 1. Messung p.i.) meßbar. Die Steigerungsquote liegt im Mittel zwischen 20 und 40%. Sie nimmt nach der Injektion mit der Zeit zu und hat



Abb. 50: Vergleich der Mittelwerte von Abb. 27, 28 u. 29
 ——— mit erfolgreicher JUTTER-Behandlung
 - - - - - Patienten mit Reitenose
 Patienten mit Reverschlub
 - . - . - Patienten mit Reverschlub



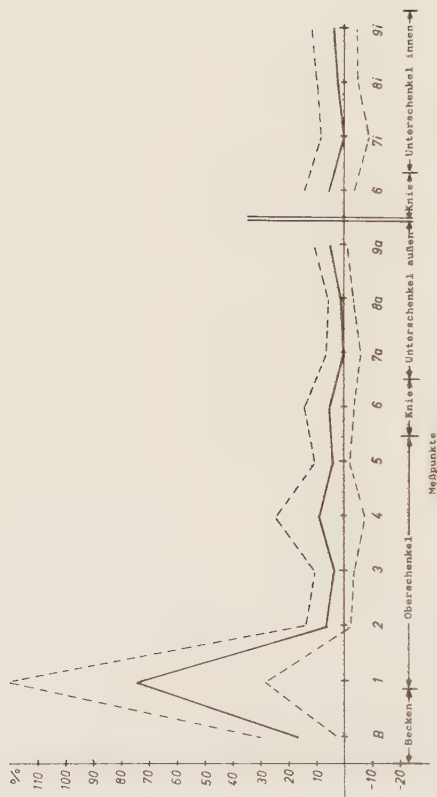


Abb. 32: Aktivitätsdifferenz 3. Tag p.i., gegenüber der
1. Messung (2-5 Std. p.i.), gedottertes Bein
Patienten mit Remissionen N = 10

----- Mittelwert
----- Standardabweichung

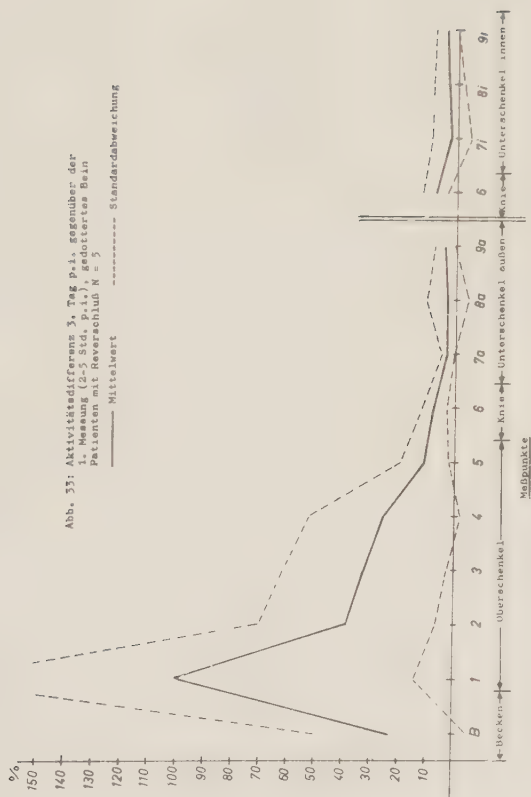




Abb. 34: Vergleich der Mittelwerte von Abb. 31, 32 u. 33
 — Patienten mit erfolgreicher Dittsch-Behandlung
 - - - - - Patienten mit keiner Behandlung
 Patienten mit Dittsch-Behandlung

ihr Maximum über dem thrombotischen Bereich.

Noch ein weiteres wichtiges Ergebnis resultiert aus den Untersuchungen:

Nicht nur Reverschlüsse, also direkte arterielle Thrombosen, sind durch den FUT nachweisbar. Auch bei Patienten mit verbliebener Reststenose nach DOTTER-Behandlung sind die gemessenen Aktivitätswerte im Durchschnitt höher als bei Patienten mit voll gelungener Gefäßrekanalisation. Wie im Falle der Reststenose die Aktivitätsanreicherung zu erklären ist, läßt sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur vermuten, jedoch nicht beweisen. Wahrscheinlich sind zwei Faktoren dafür verantwortlich: Einmal wird es an den verbliebenen Wandunregelmäßigkeiten zur vermehrten Ablagerung von Radiofibrinogen kommen; zum andern bedingt eine Gefäßstenose - jedenfalls von einem gewissen Ausmaß an - hämodynamisch gesehen eine praestenotische Strömungsverlangsamung und Blutstauung mit dadurch bedingter Anreicherung von Radiofibrinogen.

4. Treffsicherheit des FUT bei der Diagnostik arterieller Thrombosen

Nachdem gezeigt werden konnte, daß es prinzipiell möglich ist, arterielle Thrombosen - in Form von Reverschlüssen nach DOTTER-Behandlung - mittels des FUT nachzuweisen, ist noch die Frage der Treffsicherheit der Methode in diesem neuen Anwendungsbereich zu klären.

Bei der bisherigen Anwendung des Verfahrens zur Frühdiagnostik venöser Thrombosen wird eine je nach Autor recht unterschiedliche Treffsicherheit angegeben. Sie beträgt nach NEGUS et al. (27) 96% bei positiven und 100% bei negativen FUT-Ergebnissen. FRIEDRICH und SCHMITT (16) fanden in 91,8% Übereinstimmung zwischen dem FUT und phlebographischen Kontrolluntersuchungen. Demgegenüber erhielt der Baseler Arbeitskreis unter WIDMER 9% falsch-positive und 12% falsch-negative FUT-Ergebnisse (37).

Um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse im Rahmen der vorliegenden Arbeit zu überprüfen, wurden bei allen Patienten die bisher schon üblichen und bewährten diagnostischen Kontrollmethoden angewendet und deren Ergebnisse mit denen des FUT

verglichen. Die diesbezüglich vorhandenen Möglichkeiten sind bereits bei der Darstellung des Einzelbeispiels angedeutet worden. Im einzelnen handelt es sich dabei um die klinische Symptomatik, die im allgemeinen bei akuten Arterienverschlüssen recht eindrucksvoll ist, bisweilen aber bei Patienten mit chronischer AVK wegen der Ausbildung von Umgehungskreisläufen abgeschwächt sein kann. In jedem Fall bieten Belastungsoszillographie sowie Bestimmung der Druckdifferenz zwischen A. radialis und A. tibialis posterior mit Hilfe der Ultraschall-Doppler-Technik zusätzliche objektive Kontrollmöglichkeiten (34). Schließlich kann noch eine röntgenologische Nachkontrolle vorgenommen werden, auf deren Problematik bereits an anderer Stelle hingewiesen wurde.

Zum Vergleich wurden die Ergebnisse des FUT, aufgegliedert nach positiven und negativen Befunden, den Ergebnissen der klinischen Kontrolle (einschließlich denen der Ultraschall-Doppler-Messung und der Belastungsoszillographie) gegenübergestellt. Dabei gelten als FUT-positiv Messungen mit einer Aktivitätsanreicherung entsprechend den zugrundegelegten Kriterien (vergl. Kap. "Ergebnisse bei Patienten mit perkutaner transluminaler Gefäßrekanalisation"), als FUT-negativ alle darunter liegenden Werte. Der Vergleich ergibt folgendes Bild:

Bei den 26 Patienten mit erfolgreicher DOTTER-Behandlung (einschließlich der Patienten mit Reststenose), bei denen also normalerweise sämtlich ein negativer FUT zu erwarten war, wurde 1 falsch-positives Ergebnis festgestellt. Im FUT war eine überdurchschnittliche Aktivitätsanreicherung nachweisbar, ohne daß die klinischen Untersuchungen den Hinweis für einen Reverschluß ergaben. Demgegenüber gelang bei den 5 klinisch eindeutig nachweisbaren Reverschlüssen nur in 4 Fällen der Nachweis durch den positiven FUT. In 1 Fall war die gemessene relative Aktivitätssteigerung so gering, daß dieser FUT-Befund als falsch-negativ angesehen werden muß. Zusammenfassend ist also zu sagen, daß der FUT lediglich in 2 von insgesamt 31 Fällen ein Ergebnis lieferte, das mit dem eindeutigen klinischen Befund nicht übereinstimmte.

Über die Entstehung der beiden vorgenannten unrichtigen Er-

gebnisse lassen sich nur Vermutungen anstellen. Bei den falsch-positiven Messungen handelte es sich um eine Patientin, bei der neben der AVK in dem behandelten Oberschenkelbereich eine leichte Varicosis bestand. Es könnte durchaus möglich sein, daß hier die Aktivitätsanreicherung durch Blutansammlungen in den Venenkonvoluten bedingt war. Auf diese Fehlermöglichkeit war bereits im Kapitel Fehlerquellen hingewiesen worden. Außerdem wäre denkbar, daß eine klinisch inapparente Venenthrombose im Meßbereich vorlag. Leider war die Patientin nicht bereit, sich phlebographisch untersuchen zu lassen. Im entgegengesetzten - falsch-negativen - Fall könnte das Fehlen einer Aktivitätsanreicherung trotz Reverschluß folgendermaßen erklärt werden: Es kam vermutlich hierbei weniger zur Ablagerung von thrombotischem Material (Radiofibrinogen), vielmehr könnte die erneute Gefäßobliteration durch Verkleben der vorher durch die DOTLER-Behandlung gedehnten Gefäßwände entstanden sein.

Aufgrund der hier ermittelten Treffsicherheit besteht demnach kein Anlaß, die aus dem Bereich der venösen Thrombose-Frühdiagnostik übernommenen Kriterien für den neuen Anwendungsbereich wesentlich abzuändern.

Neben der Frage der Treffsicherheit muß noch als weitere wichtige Frage erörtert werden, wie groß im Falle eines Reverschlusses die zeitliche Differenz zwischen dem ersten Auftreten klinischer Symptome und der ersten meßbaren Aktivitätsanreicherung ist.

Nach NANSON et al. (26) ist bei venösen Thrombosen die erste Aktivitätsanreicherung ca. 24 Stunden vor den klinischen Symptomen zu registrieren. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war in den vergleichbaren 4 Fällen arterieller Reverschlüsse - ohne den falsch-negativen Fall - festzustellen, daß die beiden diagnostischen Prüfverfahren in engem zeitlichen Zusammenhang stehen: die erste diagnostisch verwertbare Aktivitätsanreicherung und die ersten klinischen Symptome (Ergebnisse der Ultraschall-Doppler-Messung und der Belastungsoszillographie eingeschlossen) traten nahezu gleichzeitig auf, allenfalls mit einer geringen zeitlichen Differenz von wenigen Stunden. Im einzelnen ergaben sich folgende Zeitunterschiede: In 2 Fällen betrug die Differenz weniger als 2 Stunden, in

1 Fall lag der Beginn der radioaktiven Anreicherung ca. 3 Stunden früher, im letzten Fall sogar 4 Stunden später als das Auftreten der ersten klinischen Symptome.

Nach dem Vorstehenden zu urteilen, bietet der FUT keinen merklichen zeitlichen Gewinn für die Frühdiagnose von Reverschlüssen nach DOTTER-Behandlung gegenüber den bisher üblichen klinischen Kontrollmöglichkeiten. Allerdings können anhand der verständlicherweise geringen Zahl der hier untersuchten Fälle keine entscheidenden Folgerungen gezogen werden.

III. Der FUT im Zusammenhang mit der DOTTER-Technik als Methode zur Prüfung antithrombotischer Substanzen

ZEITLER et al. (34,39) konnten bereits früher anhand von vergleichenden Untersuchungen in einer Studie nachweisen, daß die DOTTER-Behandlung eine geeignete Methode darstellt, um antithrombotische Substanzen in ihrer Wirksamkeit zu testen. Im Verlauf der Untersuchungen wurden Acetylsalicylsäure (ASS) sowie Antikoagulantien (AK) zusammen mit ASS bei der DOTTER-Behandlung eingesetzt. Dabei konnte nachgewiesen werden, daß die Anzahl von Rethrombosen nach DOTTER-Behandlung bei dem Einsatz von antithrombotischen Substanzen zurückgeht. Gleichzeitig müssen allerdings mögliche neue Komplikationen in Form einer verstärkten Nachblutung im Punktionsbereich hingenommen werden. Auch bei den jetzt mit Hilfe des FUT überwachten DOTTER-Behandlungen wurden antithrombotische Substanzen verabreicht.

Im Rahmen eines Doppelblindversuches wurden dabei folgende Pharmaka benutzt:

- 1) die mikroverkapselte Form der ASS (Colfarit^R)
- 2) Bencyclan in Drageeform (Fludilat^R)

Applikationsschema:

Colfarit^R täglich 3x 0,5g, beginnend am Tage vor der geplanten Rekanalisation.

Fludilat^R 1 Dragee à 100mg alle 4 Stunden, ebenfalls am Vortage beginnend.

Die folgende tabellarische Übersicht zeigt den Vergleich der beiden unterschiedlich behandelten Kollektive:

	Behandlung mit	
	Colfarit ^R	Fludilat ^R
Gesamtzahl der Patienten	18	13
Patienten mit erfolgreicher DOTTER-behandlung ohne Komplikationen	11	8
Patienten mit verstärkter Nachblutung	4	3
Patienten mit aufgetretenem Reversschluß	3	2

Aus der vorstehenden Aufstellung geht bereits hervor, daß bei Anwendung der beiden Pharmaka hinsichtlich der beobachteten Komplikationen keine nennenswerten Unterschiede festzustellen sind. Weitere statistische Auswertungen sind wegen der geringen Fallzahl nicht zulässig.

Außerdem bot die vorliegende Untersuchung die Möglichkeit, die Wirkung der beiden Pharmaka anhand der FUT-Ergebnisse zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurden die Meßwerte getrennt nach Colfarit-Patienten (N=18) und Fludilat-Patienten (N=13) ausgewertet. Der Auswertemodus entsprach dabei dem bisher angewandten Verfahren; es wurden gegenübergestellt:

die Aktivitätsdifferenzen zwischen dem gedotterten und dem nicht gedotterten Bein bei der 1. Messung (2-5 Std. p.i.) und am 3. Tag p.i. (lokale Differenz, Abb. 35-37 und 38-40);
die Aktivitätsdifferenzen zwischen dem 3. Tag p.i. und der 1. Messung (2-5 Std. p.i.) auf der nicht behandelten und der behandelten Seite (zeitliche Differenz, Abb. 41-43 und 44-46).

Aus diesen Diagrammen - vor allem aus dem Vergleich der Mittelwerte in Abb. 37, 40, 43 und 46 - ist zu ersehen, daß die Ablagerungsquoten beider Kollektive in den meisten Bereichen übereinstimmen. Einen geringen Unterschied von 2-4% zeigen im Oberschenkelbereich des behandelten Beines die Diagramme 40 und 46. Hierbei liegt die durchschnittliche lokale Aktivitätsdifferenz am 3. Tag p.i. (Abb. 40) und ebenso die mittlere zeitliche Aktivitätsdifferenz am behandelten Bein (Abb. 46) bei den Fludilat-Patienten um die vorgenannte Quote niedriger als bei den Colfarit-Patienten. Allerdings dürfte die für den Vergleich zur Verfügung stehende Fallzahl ebenfalls nicht als ausreichend im Sinne einer statistisch abgesicherten Aussage anzusehen sein.

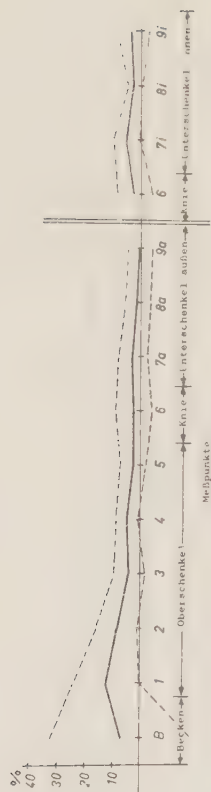


Abb. 55: Aktivitätsdifferenz gedottertes - nicht gedottertes Bein
1. Messung (2-5 Std. post.), Fluidlat-Patienten N = 13

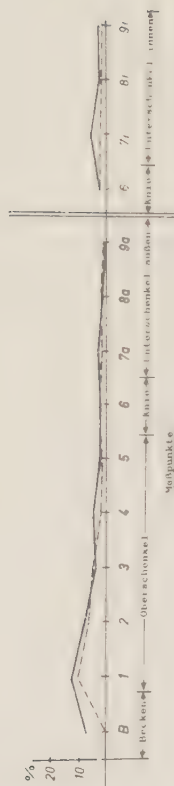
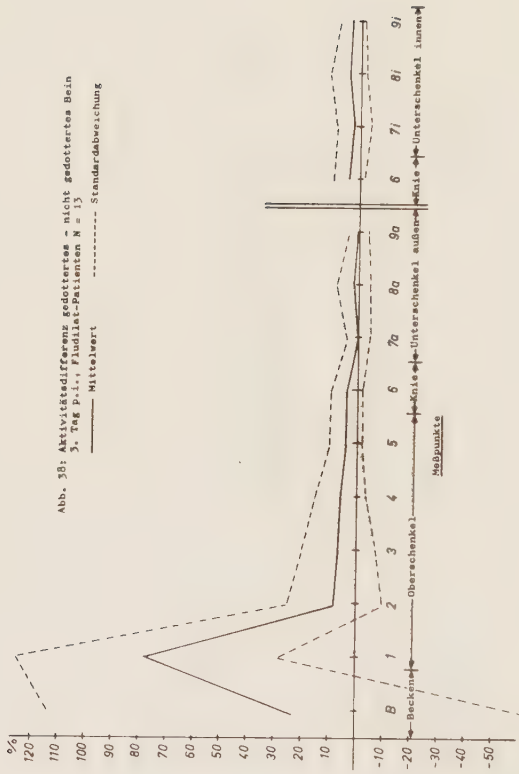
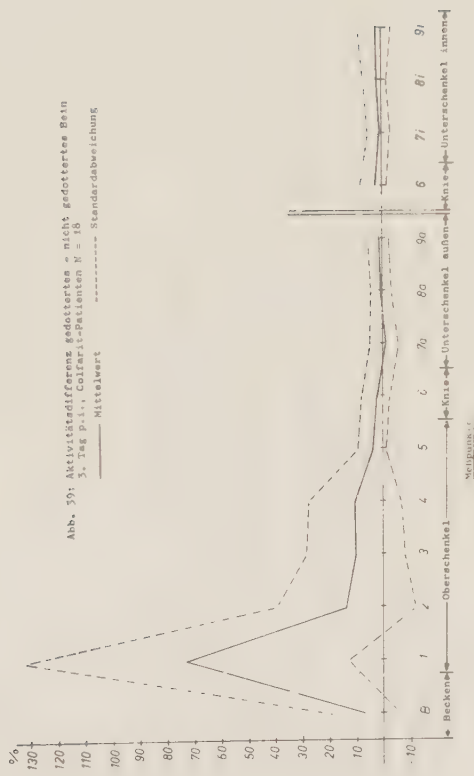


Abb. 37. Vergleich der Mittelwerte von Abb. 35 u. 36
 ———— Coleritis-Patienten
 - - - - - Coleritis-Patienten





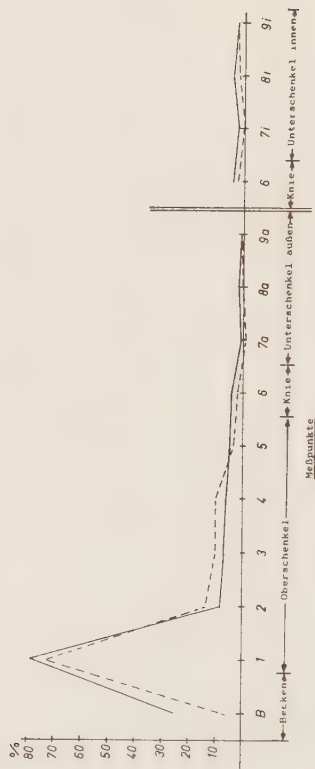


Abb. 40: Vergleich der Mittelwerte von Abb. 38 u. 39

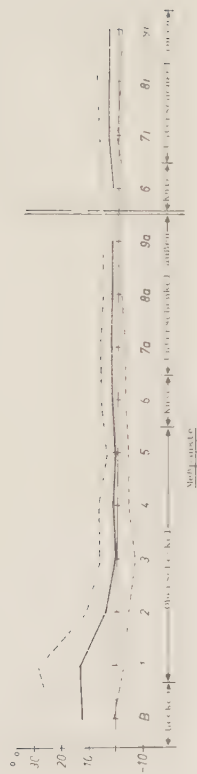


Abb. 1. Die Differenz der Wärmeleitfähigkeit K zwischen der festen und der flüssigen Phase in Abhängigkeit von der Temperatur T . Die Kurve 1 zeigt die Differenz K für die Substanz N.

— K für die Substanz N. — K für die Substanz N.

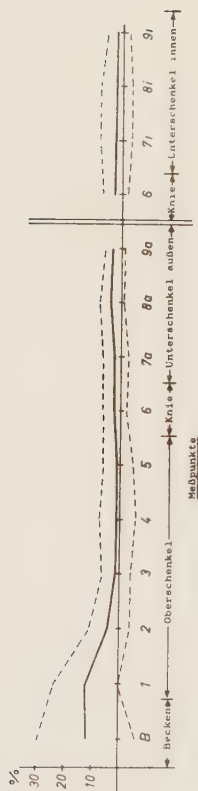


Abb. 42: Aktivitätsdifferenz 3. Tag gegenüber der
 Kontrolluntersuchung (2. Tag) bei nicht gedottertem Bein
 Colfarit-Patienten N = 18
 — Mittelwert
 ----- Standardabweichung

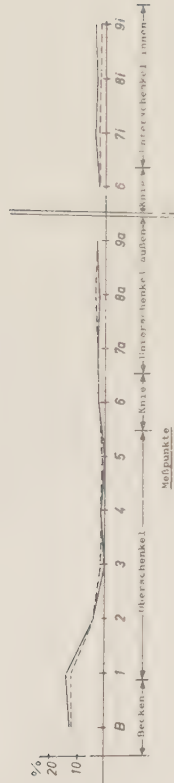
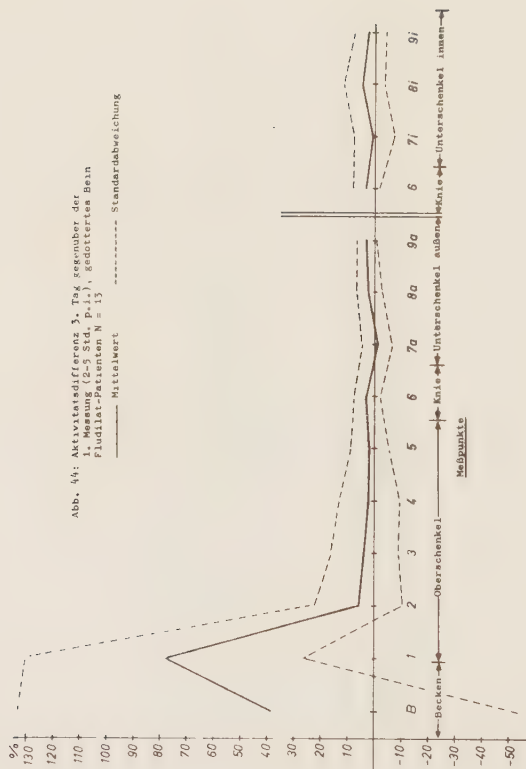


Abb. 43: Vergleich der Mittelwerte von Abb. 41 u. 42

— Fluidität-Patienten

----- Collarität-Patienten

Abb. 44: Aktivitätsdifferenz 3. Tag gegenüber der 1. Messung (2-5 Std. p.l.), gedottertes Bein Fludilat-Patienten N = 13



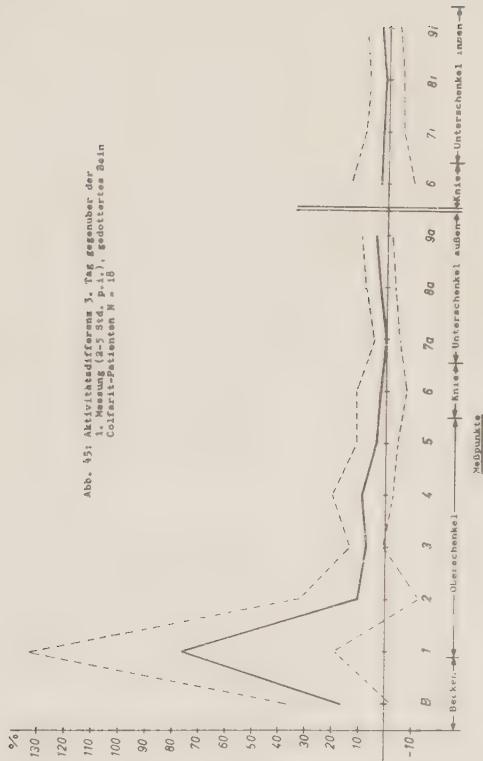




Abb. 46: Vergleich der Mittelwerte von Abb. 44 u. 45
 — Fluid-Patienten
 - - - - - Collaret-Patienten

IV. Diskussion

1. Anwendbarkeit des Verfahrens

Der Fibrinogen-up-take-Test (FUT) ist bisher ausschließlich zur Frühdiagnose venöser Thrombosen eingesetzt worden. Auf diesem Anwendungsgebiet konnte die Zuverlässigkeit, in mancher Hinsicht sogar Überlegenheit dieser Methode gegenüber anderen diagnostischen Verfahren durch Untersuchungen verschiedener Autoren belegt werden. Eine routinemäßige Anwendung im Sinne eines Screening-Verfahrens findet der FUT jedoch bisher nur an wenigen, überwiegend nicht-deutschen Kliniken. Die jetzt durchgeführten Untersuchungen gingen von der grundsätzlichen Frage aus, ob es möglich und vorteilhaft ist, den Anwendungsbereich des FUT zu erweitern. Es sollte geprüft werden, inwieweit der FUT zur Diagnostik bzw. Frühdiagnostik auch a r t e r i e l l e r Thrombosen geeignet ist.

Zu Beginn der Untersuchungen war die technische Durchführbarkeit des Verfahrens auf dem neuen Anwendungsgebiet zu prüfen. Ausgehend von den bei der Phlebothrombosedagnostik gewonnenen Erfahrungen sollte untersucht werden, ob bzw. welche Änderungen hinsichtlich der Untersuchungstechnik für den neuen Anwendungsbereich notwendig sind.

Das Meßverfahren wurde im Prinzip aus dem Bereich der venösen Diagnostik übernommen; Änderungen wurden lediglich bei der Festlegung der Meßpunkte vorgenommen. Die Messungen wurden als Punktmessungen mit einem tragbaren Monitor durchgeführt. Diese Punktmessung hat gegenüber der von anderen Autoren bevorzugten Profilmessung den entscheidenden Vorteil, daß sie am Krankenbett, ohne Transport und Umlagerung des Patienten, durchgeführt werden kann. Dabei ist die Aussagefähigkeit nahezu gleich, vorausgesetzt, daß die Abstände zwischen den Meßpunkten nicht zu groß gewählt werden. Der erforderliche Personal-, Zeit- und Materialaufwand ist vergleichsweise gering. Für die Messung eines Patienten benötigt ein Untersucher ca. 10 Min.

Bei der Auswahl des Nukleids fiel die Entscheidung zugunsten des ^{125}J -markierten Fibrinogens. Ausschlaggebend hierfür waren neben Vorteilen technischer Art (günstigere

Vorratshaltung) vor allem folgende Gründe: In der hierbei notwendigen Dosierung bedeutet der FUT eine nur geringe Strahlenbelastung für den untersuchten Patienten. Es ist daher ohne Bedenken möglich, den Test in kurzen Zeitabständen an demselben Patienten zu wiederholen. Die verhältnismäßig lange Halbwertszeit des ^{125}J erlaubt nach einer Injektion Nachuntersuchungen für die Dauer von maximal 6 Tagen. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, den FUT über einen längeren Zeitraum als Kontrollverfahren einzusetzen.

Nachteilig ist bei der Verwendung von ^{125}J -markiertem Fibrinogen die relativ dünne Halbwertschicht. Messungen kranial des Leistenbandes liefern daher keine brauchbaren Ergebnisse.

Es wäre sicher aufschlußreich, die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen in abgewandelter Form zu überprüfen: Hierbei sollte statt der Punktmessung und des ^{125}J -Radiofibrinogens ein Profilschanner unter Verwendung von ^{131}J -Radiofibrinogen eingesetzt werden. Auf diese Art ließe sich feststellen, ob durch diese verhältnismäßig aufwendigere Methode tatsächlich wesentlich genauere Ergebnisse zu erzielen sind.

2. Ergebnisse

Die FUT-Untersuchungen wurden an drei unterschiedlich vorbehandelten Kollektiven durchgeführt:

- 1) Patienten mit vorausgegangener abdominaler Aortoarteriographie (N = 27);
- 2) Patienten mit vorausgegangener antegrader Femoralisangiographie (N = 10);
- 3) Patienten mit vorausgegangener perkutaner transluminaler Gefäßrekanalisation nach DOTTER und Kontrollangiographie (N = 31).

Es wurde angestrebt, in der zur Verfügung stehenden Zeit das in Frage kommende Patientengut in möglichst großer Zahl durch die Untersuchungen zu erfassen. Trotzdem konnte aus verschiedenerlei Gründen eine Vollzähligkeit nicht erreicht werden.

Die Auswertung aller gewonnenen Meßdaten erfolgte nach einem einheitlichen Modus in Anlehnung an ein von anderen Autoren bereits erprobtes Verfahren. Die Darstellung der Meßergebnisse in Form von Aktivitätsdifferenzen (zeitliche und lokale Differenzen) hat einen entscheidenden Vorteil: Die tatsächlich gemessenen Aktivitätswerte sind - ^{1/}beängt durch die unterschiedliche Dicke des Weichteilmantels am Oberschenkel und durch die unterschiedliche Lage der A. femoralis - relativ großen individuellen Schwankungen unterworfen. Bei der Benutzung der Aktivitätsdifferenzen heben sich diese individuellen Abweichungen weitgehend auf und können das Endergebnis kaum verfälschen.

Die drei oben aufgeführten Kollektive sind mit unterschiedlicher Fragestellung untersucht worden:

Durch die Untersuchung des 1. Kollektivs sollte das Verfahren im neuen Anwendungsbereich geprüft werden. Hierbei hat sich gezeigt, daß die Anwendung ~~von~~ Radiofibrinogen durch die vorherige Injektion eines Kontrastmittels nicht beeinflußt wird. Die jetzt gewonnenen Ergebnisse (mit Kontrastmittel) weichen nur unwesentlich von denen früherer Autoren (ohne Kontrastmittel) ab. Daraus ergibt sich, daß die Ergebnisse auch nach vorheriger Applikation von Kontrastmittel zuverlässig sind.

Eine wesentliche und regelmäßige Beeinträchtigung der Aussagefähigkeit des FUT bei seiner Anwendung an angiographierten Patienten muß im Punktionsbereich (Leistenregion) hingenommen werden: Das dort sich bildende Punktionshämatom lagert naturgemäß vermehrt Radiofibrinogen ein und verhindert dadurch eine zuverlässige Thrombosediagnostik in diesem Bereich. Diese Feststellung trifft auch für die beiden nachfolgenden Kollektive zu und wird dort nicht mehr besonders erwähnt.

Um die in jedem Fall notwendigen Vorbereitungen voll auszunutzen, wurden auch an beiden Unterschenkeln Aktivitäten gemessen, obwohl dieser Bereich des Beines nicht von primärem Interesse war. Bei der Auswertung dieser Meßdaten stellte sich eine eventuell beachtenswerte Regelmäßigkeit heraus: Sowohl am behandelten als auch am unbehandelten Bein kommt es innerhalb der ersten Tage zu einer zwar geringen, aber deutlich meßbaren Ablagerung von Radiofibrinogen. Dieses

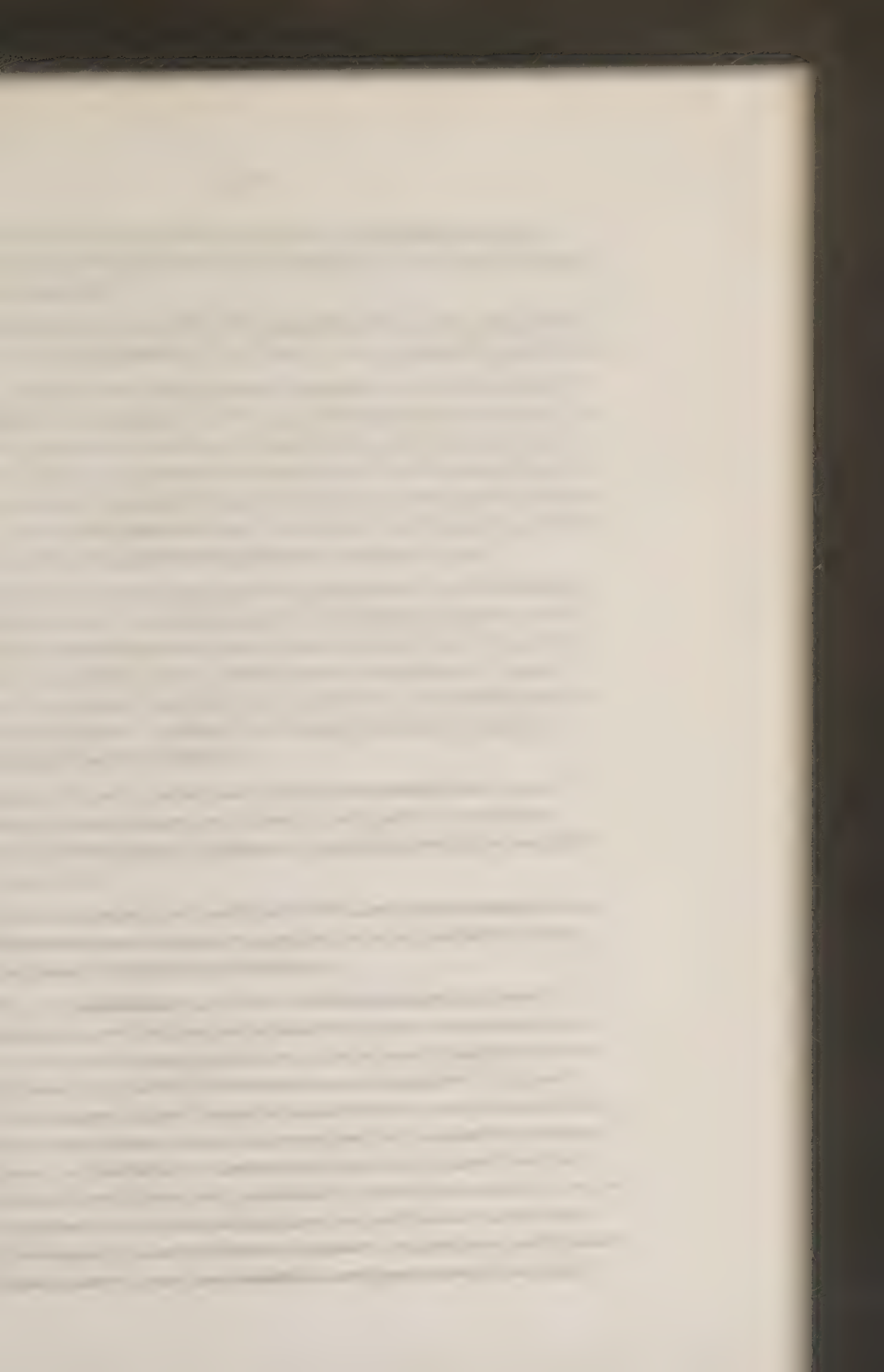
Phänomen ist möglicherweise durch arteriosklerotische Wandunregelmäßigkeiten, an denen sich Radiofibrinogen abgelagert, zu erklären. Es könnte Anlaß zu weiteren diesbezüglichen Untersuchungen sein.

Bei der Untersuchung des 2. Kollektivs stand die Frage im Vordergrund, ob durch eine Änderung der Angiographietechnik die Ergebnisse des FUT in irgendeiner Weise beeinflusst werden. Da das Verfahren der antegraden Femoralisangiographie weniger häufig zur Anwendung kommt und sich die gewonnenen Ergebnisse von denen des vorherigen Kollektivs nicht unterscheiden, erschien nach der Untersuchung der ersten 10 Patienten die Erfassung einer größeren Gruppe nicht mehr erforderlich und lohnend.

Die besondere Aufmerksamkeit im Rahmen der vorliegenden Arbeit galt dem 3. Kollektiv. Es stellt daher schon rein zahlenmäßig mit 31 Patienten das Hauptkollektiv der Untersuchung dar. Gerade die Patienten mit durchgeführter DOTTER-Behandlung sind für die Untersuchung des Hauptproblems dieser Arbeit besonders geeignet, da erfahrungsgemäß im Anschluß an eine solche Behandlung in 3-15% der Fälle Frührezidive auftreten. Es ist gelungen, derartige Reverschlüsse objektiv durch den FUT zu erfassen. Die Diagnose einer arteriellen Obliteration konnte dabei in allen Fällen durch die üblichen klinischen Kontrollmethoden bestätigt werden, in einigen Fällen darüber hinaus noch durch eine Kontrollangiographie.

Aufgrund der im FUT gemessenen Aktivitätswerte allein ist nämlich die Unterscheidung zwischen arterieller und venöser Thrombose nicht möglich. In beiden Fällen ist lediglich eine je nach Thromboseausmaß unterschiedliche Aktivitätsanreicherung nachweisbar. Dies bedeutet: Unabhängig davon, ob der FUT zur Diagnostik arterieller oder venöser Thrombosen eingesetzt wird, ist in jedem Fall die eine oder andere Diagnose durch zusätzliche Untersuchungen zu sichern.

Die aus der Phlebothrombosediagnostics übernommenen Kriterien (15% lokale und 15% zeitliche Differenz) haben sich bewährt, so daß eine wesentliche Änderung der Grenzwerte nicht notwendig erscheint. Bei den jetzigen Untersuchungen konnte damit eine relativ hohe Treffsicherheit erzielt werden, mit der Einschränkung, daß die Zahl der aufgetretenen Rever-



Bei der gestellten Aufgabe handelt es sich um ein Problem, zu dem bisher keinerlei Erfahrungen veröffentlicht worden sind. Die hiermit abgeschlossene Untersuchung dürfte daher in jedem Fall den Wert einer orientierenden Studie besitzen, an die weiterführende Arbeiten anschließen können.

V. Zusammenfassung

1. Im Verlauf der Untersuchung von insgesamt 68 Patienten wurde der Fibrinogen-up-take-Test (FUT) in einem neuen Anwendungsbereich eingesetzt.
2. Der FUT wird weder durch die vorherige Applikation von Kontrastmittel noch durch die Art der Angiographie-Technik beeinflusst.
3. Die nach DOTTER-Behandlung auftretenden arteriellen Reverschlüsse und ihre Ausdehnung sind im FUT objektiv als Aktivitätsanreicherung zu erkennen. Das Thrombuswachstum kann innerhalb von 2-5 Tagen dokumentiert werden.
4. Die Unterscheidung von venösen und arteriellen Thrombosen ist durch den FUT allein nicht möglich. Hier müssen die Ergebnisse anderer Prüfmethode mitberücksichtigt werden.
5. Der routinemäßige Einsatz des FUT als Screening-Verfahren nach DOTTER-Behandlung erscheint nicht vorteilhaft, da die Rethrombose klinisch mit einfachen Methoden nachweisbar ist.
6. Die Prüfung der beiden antithrombotischen Pharmaka Acetylsalicylsäure (Colfarit^R) und Bencyclan (Fludilat^R) ergab: Die Anzahl der Reverschlüsse war in beiden Versuchsgruppen nahezu gleich. Die Ablagerungsquote war im behandelten Bein nach der Applikation von Bencyclan um 2-4% geringer als bei der Verwendung von Acetylsalicylsäure. Daraus kann eine gleichartige Plättchenaggregationshemmung abgeleitet werden.

VI. Literaturverzeichnis

- 1) AMRIS, A. and C.J. AMRIS
Turnover and distribution of ^{131}I Jodine labelled human fibrinogen.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 11 (1964), 404-422
- 2) ATHEN, H.:
Wahrscheinlichkeitsrechnung und Statistik.
Schroedel/Schöningh 2. Auflage (1968)
- 3) ATKINS, P. and L.A. HAWKINS:
Detection of venous thrombosis in the legs.
Lancet 2 (1965), 1217-1219
- 4) BECHER, R. und H. MÜLLER-WIEFEL:
Zur Problematik der postoperativen Thrombosedagnostik mit ^{131}I -Humanfibrinogen.
In: Diagnostik mit Radionukliden bei arteriellen und venösen Durchblutungsstörungen der Extremitäten, hrsg. von E. ZEITLER;
Huber Bern (1973), 199-204
- 5) BECHER, R. und H. MÜLLER-WIEFEL:
Thrombosedagnostik mit ^{131}I -Humanfibrinogen.
In: Meßmethoden der Venenchirurgie, hrsg. von R. MAY;
Huber Bern (1971), 166-125
- 6) BECHER, R. und H. MÜLLER-WIEFEL:
Früherfassung tiefer Venenthrombosen mit radioaktiv markiertem Humanfibrinogen.
Radiologe 11 (1971), 353
- 7) BOCKSLAFF, H., M. BARTHELS, E. STOLLE, O. TRENTZ, TH. WUPPERMANN und G. ZECH:
Frühdiagnose von Beinvenenthrombosen mit dem Radiofibrinogen-Test bei Patienten mit alloplastischem Hüftgelenkersatz.
Münch. med. Wschr. 116 (1974), 1397-1404
- 8) BROWSE, N. L., W. F. CLAPHAM, D. N. CROFT, D. J. JONES, M. LEA THOMAS and J. OLWEN WILLIAMS:
Diagnosis of established deep vein thrombosis with the ^{125}I -fibrinogen-up-take-test.
Brit. med. J. 4 (1971), 325-328

- 9) BUCHLER, AMERSHAM GmbH u. Co KG (Herausgeber):
Broschüre: Jodiertes (^{125}J) Human-Fibrinogen
Injektionslösung
- 10) DOTTER, C.T. and M.P. JUDKINS:
Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction:
description of a new technic and a preliminary report
of its application.
Circulation 30 (1964), 654
- 11) DOTTER, C.T. and M.P. JUDKINS:
Percutaneous transluminal treatment of arteriosclerotic
obstruction.
Radiology 84 (1965), 631
- 12) DOTTER, C.T., M.P. JUDKINS und J. RÖSCH:
Nichtoperative transluminale Behandlung der arterio-
sclerotischen Verschlußaffektionen.
Fortschr. Röntgenstr. 109 (1968), 165
- 13) DOTTER, C.T., W.W. KRIPPAEHNE and M.P. JUDKINS:
Transluminal recanalization and dilatation of arterio-
sclerotic obstruction of femoral and popliteal system.
Amer. Surg. 31 (1965), 453
- 14) FERNHOLZ, H., G. MÜLLER und K. KÄMMERER:
Über die Verteilung und Anreicherung von markiertem
Fibrinogen in experimentell erzeugten Thromben und
deren szintigraphische Nachweiswahrscheinlichkeit.
Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin
Schattauer Stuttgart (1971), 12
- 15) FLANC, C., V.V. KAKKAR and M.B. CLARKE:
The detection of venous thrombosis of the legs
using ^{125}J -labelled fibrinogen.
Brit. J. Surg. 55 (1968), 742-747
- 16) FRIEDRICH, R. und H.E. SCHMITT:
Die Treffsicherheit des Radiofibrinogentests zur
Diagnose von frischen Venenthrombosen.
Nucl.-compact. 9 (1973)
- 17) GEIGY, J.R. AG (Herausgeber):
Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen
6. Auflage (1960)

- 18) HOBBS, J.T. and J.W.DAVIES:
Detection of venous thrombosis with ^{131}J -labelled
fibrinogen in the rabbit.
Lancet 2 (1960), 134-135
- 19) HOBBS, J.T.:
External measurement of fibrinogen uptake in experimental
venous thrombosis and other local pathological states.
Br. J. exp. Path. 43 (1962), 48-58
- 20) HOBBS, J.T. and A.N.NICOLAIDES:
The diagnosis of acute deep vein thrombosis with
 ^{125}J odinet fibrinogen.
In: Diagnostik mit Radionukliden bei arteriellen und
venösen Durchblutungsstörungen der Extremitäten,
hrsg. von E.ZEITLER,
Huber Bern (1973), 205-213
- 21) Mc FARLANE, A.S., D.TODD and S.CROMWELL:
Fibrinogen catabolism in humans.
Clin. sci. 26 (1964), 415-420
- 22) MC FARLANE, A.S.:
In vivo behavior of J^{131} -fibrinogen.
J. clin. Invest. 42 (1963), 346-361
- 23) KAKKAR, V.V., A.N.NICOLAIDES, J.T.G.RENNEY,
J.R.FRIEND and M.B.CLARKE:
 ^{125}J -labelled fibrinogen test adapted for routine
screening for deep vein thrombosis.
Lancet 1 (1970), 540-542
- 24) KAKKAR, V.V.:
Isotopic detection of deep venous thrombosis.
In: Thrombolism - Diagnosis and Treatment, hrsg. von
KAKKAR, V.V. and A.J.JOUHAR;
Churchill, Livingstone Edinburgh (1972)
- 25) MOSTBECK, A., O.LOFFERER und H.PARTSCH:
Thrombosenachweis der unteren Extremitäten
mit ^{131}J -Fibrinogen.
In: Diagnostik mit Radionukliden bei arteriellen und
venösen Durchblutungsstörungen der Extremitäten,
hrsg. von E.ZEITLER;
Huber Bern (1973), 186-195

- 26) NANSON, E.M., P.D. PALKO, A.A. DICK and S.O. FEDORUK:
Early detection of deep venous thrombosis of the legs
using J^{131} tagged human fibrinogen: a clinical study.
Ann. Surg. 162 (1965), 438-445
- 27) NEGUS, D., D.J. PINTO, L.P. LE QUESNE, N. BROWN and
M. CHAPMAN:
 ^{125}J -labelled fibrinogen in the diagnosis of deep vein
thrombosis and its correlation with phlebography.
Brit. J. Surg. 55 (1968), 835-839
- 28) NURI, M., H. KAMPMANN, O. KRAUSS, W.J. LORENZ,
W. MAIER-BORST, H. OSTERTAG und H. SINN:
Untersuchungen zum szintigraphischen Nachweis von
Thrombosen mit radioaktiv markiertem Fibrinogen.
Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin
Schattauer Stuttgart (1971), 395-400
- 29) PALKO, P.D., E.M. NANSON and S.O. FEDORUK:
The early detection of deep venous thrombosis
using J^{131} tagged human fibrinogen.
Canad. J. Surg. 7 (1964), 215-226
- 30) ROBERTS, R.C., C.O. SONNENTAG and J.H. FRISBIE:
Rapid preparation of autologous radioiodinated fibrinogen.
J. nucl. Med. 13 (1972), 11
- 31) SCHOTTKY, H.:
Erste Erfahrungen mit der Darstellung tiefer Venen-
thrombosen mittels ^{125}J -markierten Fibrinogens.
In: Diagnostik mit Radionukliden bei arteriellen und
venösen Durchblutungsstörungen der Extremitäten,
hrsg. von E. ZEITLER;
Huber Bern (1973), 196-198
- 32) TAKEDA, Y.:
Studies of the metabolism and distribution of fibrinogen
in healthy men with autologous ^{125}J -labelled fibrinogen.
J. clin. Invest. 45 (1966), 103-111
- 33) SACHS, L.:
Statistische Methoden.
Springer Berlin Heidelberg New York, 2. Auflage (1970)

- 34) ZEITLER, E.:
Die "Dotter-Technik" - ein klinisches Modell zur
Prüfung antithrombotischer Substanzen.
In: Therapeutische Berichte BAYER Leverkusen 1 (1975)
- 35) ZEITLER, E.:
Aortoarteriographie.
In: Angiologie, hrsg. von G. HEBERER et al.;
Thieme Stuttgart (1974), 243-298
- 36) ZEITLER, E.:
Die perkutane Behandlung arterieller Obliterationen
mit Katheter.
In: Angiologie, hrsg. von G. HEBERER et al.;
Thieme Stuttgart (1974), 298
- 37) ZEITLER, E.:
Diskussion über "Diagnostik der akuten Venenthrombose",
V. Symposium der Aggertalklinik.
In: Diagnostik mit Radionukliden bei arteriellen und
venösen Durchblutungsstörungen der Extremitäten,
hrsg. von E. ZEITLER;
Huber Bern (1973)
- 38) ZEITLER, E.:
Zusammenfassende Darstellung über den Einsatz und die
Wertigkeit nuklearmedizinischer Untersuchungen bei
Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten.
In: Diagnostik mit Radionukliden bei arteriellen und
venösen Durchblutungsstörungen der Extremitäten,
hrsg. von E. ZEITLER;
Huber Bern (1973)
- 39) ZEITLER, E., J. REICHOLD, W. SCHOOP und D. LOEW:
Einfluß von Acetylsalicylsäure auf das Frühergebnis
nach perkutaner Rekanalisation arterieller Obliterationen
nach Dotter.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1285-1288

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. E. Zeitler für die Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Klärung aller sich ergebender Fragen.

Frau Dr. Ehrenberg-Kieckebusch vom Institut für medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz danke ich für Beratung und Hilfe in der statistischen Auswertung der experimentellen Untersuchungen.

Dank gilt auch Frau L. Blattner, die mir bei der Durchführung der photographischen Arbeiten behilflich war.

Außerdem danke ich der Firma Dr. Thiemann GmbH, die mir durch finanzielle Unterstützung die experimentellen Untersuchungen ermöglicht hat.

Lebenslauf

Am 19.9.1950 wurde ich, Walter Blana, als Sohn des damaligen Volksschullehrers Ernst Blana und seiner Ehefrau Luise, geb. Frerick, in Bensberg geboren.

Von Ostern 1957 an besuchte ich die Katholische Volksschule in Engelskirchen. Ostern 1961 trat ich in das Städtische Gymnasium in Gummersbach ein. Dort legte ich im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig im Sommer 1969 die Reifeprüfung ab.

Mit dem Wintersemester 1969/70 begann ich an der Universität Köln das Studium der Medizin. Nach einem Jahr legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und am 7.3.1972 an der gleichen Universität die ärztliche Vorprüfung. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 26.6.1975 ebenfalls in Köln.

Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich am St.Josef-Krankenhaus in Engelskirchen, ab 1.8.1975 in der chirurgischen Abteilung und ab 1.2.1976 in der inneren Abteilung dieses Hauses. Zur Zeit bin ich noch in diesem Krankenhaus tätig.

Am 10.10.1975 schloß ich die Ehe mit der Krankenschwester Mercedes Lubis.

